Aus dem Pathologischen Institut
Leiter: Dr. med. Hans-Herbert Wegener

und der II. Inneren Abteilung
des Krankenhauses Moabit
Leiter: Prof. Dr. med. Klaus-Peter Hellriegel

Plasmocytomdifferenzierung und Prognose
Eine kritische Analyse des eigenen Krankenguts

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Angelika Walter
aus Berlin
1985

Aus dem Pathologischen Institut
Leiter: Dr. med. Hans-Herbert Wegener

und der II. Inneren Abteilung
des Krankenhauses Moabit
Leiter: Prof. Dr. med. Klaus-Peter Hellriegel

Plasmocytomdifferenzierung und Prognose
Eine kritische Analyse des eigenen Krankenguts

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Angelika Walter
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. F. Stein

Korreferent: Prof. Dr. D. Huhn

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 13. 8. 85

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	7
II. MATERIAL UND METHODE	9
1. Zugrundeliegendes Untersuchungsmaterial	9
2. Morphologische Plasmocytomdifferenzierung nach WUTKE	11
3. Pathologisch-anatomische Stadieneinteilung	13
4. Klinische Stadieneinteilung nach DURIE und SALMON	13
5. Hinweise zur Beurteilung des Therapieerfolgs und zur Statistik	14
III. ERGEBNISSE	16
1. Inzidenz, Alters- und Geschlechtsverteilung, mediane Überlebenszeit	16
2. Einteilung der Plasmocytome nach dem morphologischen Reifegrad	17
a) Reifzelliges (plasmocytisches)Myelom	17
b) Gemischtzelliges (plasmocytisch-plasmoblastisches) Myelom	21
c) Unreifzelliges (plasmoblastisches) Myelom	24
d) Morphologisch nicht klassifizierbare Plasmocytome	34
3. Korrelation zwischen morphologischem Reifegrad und Überlebenszeit	37
a) beim reifzelligen Myelom	37
b) beim gemischtzelligen Plasmocytom	39
c) beim unreifzelligen Myelom	42
4. Einteilung der Plasmocytome nach dem pathologisch-anatomischen Ausbreitungsstadium	44

Seite

5. Korrelation zwischen Reifegrad und pathologisch-anatomischem Ausbreitungsstadium 46

6. Einteilung der Plasmocytome nach der Paraproteinklasse, Zeitpunkt des Paraproteinnachweises 47

7. Korrelation zwischen Paraproteintyp und morphologischem Reifegrad sowie Überlebenszeit 51

8. Einteilung der Plasmocytome entsprechend dem klinischen Stadium nach DURIE und SALMON und Korrelation zum morphologischen Typ und zur Überlebenszeit 53

9. Therapeutische Gesichtspunkte 56

a) Klinischer Verlauf bei unbehandelten Patienten 56

b) Klinischer Verlauf bei den zytostatisch behandelten Patienten 58

10. Sonderfälle 62

a) Zwei Fälle von Plasmazelleukämie 62

b) Übergang eines Plasmocytoms in eine akute Leukämie 63

11. Häufigkeit und Bedeutung weiterer Obduktionsbefunde 67

a) Nierenveränderungen 67

b) Amyloidose 68

c) Chronische Infekte, Steinleiden 70

d) Zweitneoplasien 71

12. Todesursachenstatistik 72

Seite

IV. DISKUSSION 73

1. Anmerkungen zur Inzidenz, Alters- und Geschlechtsverteilung sowie zur Ätiologie des multiplen Myeloms 73

2. Vergleich morphologischer Klassifizierungen des multiplen Myeloms 75

3. Zur Prognoserelevanz morphologischer Klassifizierungen 80

4. Eigene Erfahrungen bei der Anwendung der WUTKE'schen Klassifikation 82

a) in bezug auf die Reproduzierbarkeit 84

b) in bezug auf die Prognoserelevanz 87

c) Bemerkungen zur Homogenität und Konstanz der Plasmocytommorphologie 88

5. Plasmocytomdifferenzierung und Ausbreitungsmodus 90

6. Paraproteintyp und Prognose 94

7. Wertigkeit der klinischen Stadieneinteilung nach DURIE und SALMON 99

8. Vergleich zwischen klinischer und morphologischer Klassifikation 101

9. Weitere prognostische Faktoren des multiplen Myeloms 106

10. Vergleich der eigenen Therapieergebnisse mit Ergebnissen in der Literatur 110

11. Offene Fragen in bezug auf die zytostatische Therapie des multiplen Myeloms 113

12. Anmerkungen zu speziellen Krankheitsverläufen 116

a) Solitäres Plasmocytom 116

b) Extramedulläres Plasmocytom 117

Seite

c) Plasmazelleukämie 118

d) Übergang eines Plasmocytoms in eine akute Leukämie 120

13. Vergleich weiterer Obduktionsbefunde mit Literaturergebnissen 122

a) Nierenveränderungen 122

b) Amyloidose 122

c) Zweitneoplasien 123

d) Todesursachen 123

V. ZUSAMMENFASSUNG 125

VI. LITERATURVERZEICHNIS 128

I. EINLEITUNG

Bereits im Jahre 1948 nahm BAYRD eine Differenzierung von Plasmocytomen nach ihrem Reifegrad vor und fand eine direkte Korrelation zwischen dem Differenzierungsgrad und der Überlebenszeit. Diese Beobachtungen wurden wenig später von anderen Autoren bestätigt (ASTALDI et al., 1954). Obwohl auch in den folgenden Jahren immer wieder die Vielfalt des Zellbilds bei Plamocytomen beschrieben wurde und mehrere Untersucher Klassifizierungen nach dem Reifegrad vornahmen (MALDONADO, 1966, PASMANTIER, 1969, AZAR, 1973, GRAHAM, 1975, KAPADIA, 1980, GREIPP, 1983), wurde die Frage der prognostischen Relevanz dieser Einteilungen nicht einheitlich beantwortet. Von einigen Untersuchern wurde ein Zusammenhang zwischen dem Reifegrad eines Plasmocytoms und seiner Prognose bestritten (HAYES, 1952, SNAPPER, 1964, WALDENSTRÖM, 1970, ÖSBY, 1978, KAPADIA, 1980).

Die für das multiple Myelom bisher entwickelten Stadieneinteilungen von DURIE und SALMON (1975) sowie von MERLINI und WALDENSTRÖM (1980) lassen denn auch morphologische Gesichtspunkte außer acht und stützen sich lediglich auf Labor- und Röntgenparameter.

Diese Entwicklung unterscheidet sich von der bei den biologisch verwandten malignen Lymphomen. Sowohl für den M. Hodgkin als auch für die Non-Hodgkin-Lymphome ist inzwischen allgemein akzeptiert, daß unterschiedliche morphologische Subtypen eine unterschiedliche Prognose haben und sich z.T. auch in ihrer Ausbreitungsform unterscheiden. Nicht zuletzt aufgrund dieser Erkenntnisse und mittels einer genauen Stadieneinteilung gelang es, Patienten mit malignen Lymphomen einer differenzierten Therapie zuzuführen und deren Prognose beachtlich zu verbessern.

In den letzten Jahren gibt es nun auch für das multiple Myelom wieder Forschungsansätze, die den Zusammenhang zwischen Morphologie und Prognose untersuchen. Dazu zählen die Arbeiten von WUTKE (1979), BARTL und LUDWIG (beide 1982), welche eine direkte Korrelation zwischen dem Reifegrad von Plasmocytomen und der Überlebenszeit als gegeben ansehen.

In der vorliegenden Arbeit soll retrospektiv anhand von Sektionsfällen der Zusammenhang zwischen Plasmocytomdifferenzierung und Überlebenszeit untersucht werden. Die gewonnenen Daten sollen außerdem in Korrelation gesetzt werden zu verschiedenen klinischen und autoptischen Befunden sowie zu therapeutischen Aspekten.

II. MATERIAL UND METHODE

1. Zugrundeliegendes Untersuchungsmaterial

Die folgende Untersuchung erfaßt alle an einem Plasmocytom erkrankten Patienten, die zwischen dem 1. Januar 1978 und dem 31.1.1984 im Krankenhaus Moabit verstarben und am dortigen pathologischen Institut obduziert wurden. Es handelt sich um insgesamt 64 Fälle, von denen bei drei Patienten die Diagnose erst autoptisch gestellt wurde. Bei den 61 Patienten, deren Plasmocytom zu Lebzeiten diagnostiziert wurde, war der klinische Nachweis durch das Vorliegen von mindestens zwei der drei folgenden Kriterien: Paraproteinämie, plasmazelluläre Infiltration des Knochenmarks und Skelettdestruktionen gegeben. Von allen Fällen lagen Sektionsbericht und histologische Schnitte von Knochenmark, Leber, Milz, Niere sowie Schnitte weiterer Organe vor.

Da die meisten dieser Patienten - insgesamt 43 - zuvor häufiger in der hämatologisch-onkologisch ausgerichteten II. Inneren Abteilung und/oder ambulant über die dieser Klinik zugeordneten Geschwulstberatungsstelle betreut worden waren, lagen von diesen Patienten gut dokumentierte klinische Vorläufe vor. Entsprechend ausführliche Informationen konnten dank der Hilfe der behandelnden Hausärzte und Klinikärzte anderer Krankenhäuser von weiteren fünf Patienten zusammengetragen werden, so daß in 48 Fällen der klinische Verlauf sehr gut dokumentiert war.

Die den Krankenakten entnommenen Daten umfassen:
- den Zeitpunkt der Diagnosestellung
- sämtliche Sternalmarksbefunde
- folgende Laborparameter: Blutsenkungsgeschwindigkeit, großes Blutbild, Elektrophorese, Harnstoff, Kreatinin, Calcium und Phosphat im Serum, Immunelektrophorese im Serum, quantitative Immunglobulinbestimmung, ferner Urin-

status und, sofern vorhanden, quantitative Eiweißausscheidung im Urin und Immunelektrophorese im Urin
- Röntgenbefunde
- Angaben zum subjektiven und objektiven Befinden der Patienten
- Angaben zur Therapie.

Von weiteren 11 Patienten waren die klinischen Verläufe ausreichend gut dokumentiert, d.h. der Diagnosezeitpunkt und die Art des Paraproteins waren bekannt, die Akten enthielten Angaben zum klinischen Befund und zur Art der Therapie. Jedoch waren nicht alle der oben aufgeführten Labor- oder Röntgenuntersuchungen durchgeführt worden, so daß eine genaue Angabe des klinischen Stadiums nach DURIE und SALMON zum Diagnosezeitpunkt und eine genaue Beurteilung der Therapieantwort nicht möglich waren.

In Abbildung 1 ist dargestellt, welches Material dieser Arbeit zugrundegelegen hat.

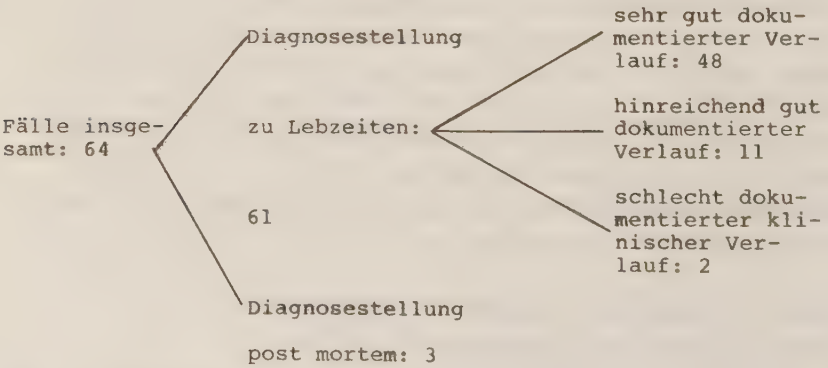


Abb. I: Übersicht über die dieser Arbeit zugrunde liegenden Krankenunterlagen

2. Morphologische Plasmocytomdifferenzierung nach WUTKE

Die morphologische Klassifikation der Plasmocytome nach dem Reifegrad stützte sich in der folgenden Arbeit in erster Linie auf die Sektionshistologie des Knochenmarks. In zwei Fällen war die Diagnose multiples Myelom dadurch nicht mehr nachzuvollziehen. Es konnten in beiden Fällen jedoch zu einem früheren Zeitpunkt angefertigte Knochenmarkszytologien herangezogen werden, die beweisend waren. Autoptisch wurden in der Regel Femur und Wirbelkörper, häufig jedoch zusätzlich Schädelkalotte und Sternum, nur gelegentlich andere Knochenareale histologisch untersucht. Die verwandten Färbungen waren HE und Giemsa, meist auch eine PAS-Reaktion. Die Giemsa-Färbungen erwiesen sich dabei als am geeignetsten.

Von 51 Patienten lagen zu Lebzeiten entnommene positive cytologische Knochenmarksausstriche in der Pappenheim-Färbung vor, die gleichfalls begutachtet wurden, ferner drei Feinnadelbiopsien aus extraossären Plasmocytomherden und in fünf Fällen zu Lebzeiten angefertigte bioptisch-histologische Befunde des Knochenmarks. Dabei ergaben sich, wie weiter unten genauer aufgeführt werden wird, nur sehr selten Diskrepanzen zwischen Histologie und Zytologie. In Abbildung 2 sind die Materialien abgebildet, auf die sich die morphologische Klassifikation stützte.

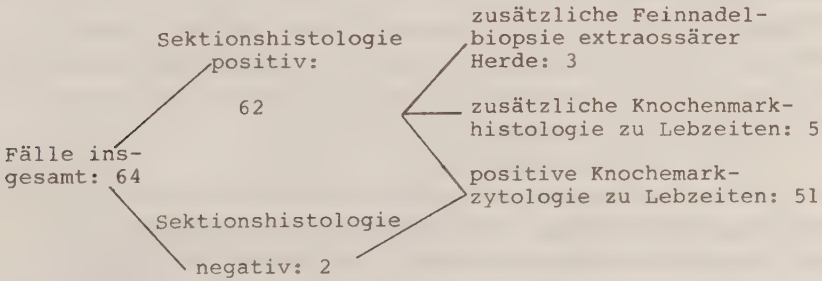


Abb. 2: Übersicht über das der morphologischen Klassifikation zugrundeliegende Material

Die Beurteilung der autoptischen Präparate des Knochenmarks wurde von zwei Untersuchern unabhängig voneinander und ohne Kenntnis der klinischen Daten vorgenommen. Die endgültige Festlegung auf einen morphologischen Typ erfolgte anschliessend in gemeinsamer Diskussion unter Berücksichtigung der früheren zytologischen und histologischen Befunde.

Die Plasmocytomdifferenzierung nach dem Reifegrad stützte sich auf die 1979, 1980, 1981 und 1983 von WUTKE et al. publizierten Befunde, in denen histo- und zytomorphologische Knochenmarksuntersuchungen in 202 Fällen beschrieben wurden. WUTKE schlug darin folgende Klassifikation von Plasmocytomen vor:

a) Plasmocytisches (reifzelliges) Myelom
   Kennzeichen: weitgehend uniform reifes Zellbild mit einem Plasmoblastenanteil unter 15%

b) Plasmoblastisch-plasmocytisches (gemischtzelliges) Myelom
   Kennzeichen: buntes, unreifes Zellbild mit einem Plasmoblastenanteil zwischen 20 und 50%

c) Plasmoblastisches (unreifzelliges) Myelom
   Kennzeichen: Dominanz blastärer Zellformen, deren Anteil 50% aller plasmazellulären Zellen übersteigt

d) Riesenzellmyelom
   Kennzeichen: Häufigkeit mehrkerniger Riesenzellen, sonst wie b) oder c)

Ebenso wie LUDWIG, der 1982 das morphologische Zellbild von 85 eigenen Patienten zum Diagnosezeitpunkt nach den Kriterien von WUTKE untersuchte, verzichteten wir darauf, die seltenen Riesenzellmyelome (im vorliegenden Untersuchungsgut 7 von 64 Fällen) gesondert aufzuführen.

In 36 Fällen beurteilten wir zusätzlich die mitotische Aktivität der Plasmocytome, indem wir bei den autoptisch-bioptischen Schnitten die Anzahl der Mitosen in drei Gesichtsfeldern zählten.

3. Pathologisch-anatomische Stadieneinteilung

Das in der Literatur (PASMANTIER, 1969, AZAR, 1973, KAPADIA, 1980) verbreitete Einteilungsprinzip von multiplen Myelomen in drei pathologisch-anatomische Stadien wurde in der vorliegenden Arbeit übernommen. Zur Unterscheidung von der ebenfalls drei Stadien umfassenden klinischen Stadieneinteilung werden erstere mit den Buchstaben PS, letztere mit KS gekennzeichnet.

Stadium PS I:	Krankheit auf den Knochen beschränkt
Stadium PS II:	Extraossäre Infiltration durch Wachstum per continuitatem, vom Knochen ausgehend
Stadium PS III:	Extraossärer Befall fernliegender Organe

Die entsprechenden Angaben wurden den Sektionsberichten entnommen.

4. Klinische Stadieneinteilung nach DURIE und SALMON

Die bislang am meisten verbreitete und auch in dieser Arbeit verwandte Stadieneinteilung ist die von DURIE und SALMON (1975). Von den Autoren wurde die prognostisch entscheidende Tumorzellzahl mit verschiedenen Labor- und Röntgenparametern korreliert. Sie fanden heraus, daß neben dem Ausmaß der ossären Destruktion der Hgb-Wert, der Serumcalciumwert und die Paraproteinkonzentration von entscheidender Bedeutung sind. Ein weiteres wichtiges Prognosekriterium ist ihrer Meinung nach die Nierenfunktion.

Stadium KS I — Erforderlich sind alle Daten!

1) Hgb $>$ 10g/100 ml
2) Serum-Ca normal
3) röntgenologisch höchstens eine Osteolyse
4) Paraproteinkonzentration gering
   IgG $<$ 5g/100 ml i.S.
   IgA $<$ 3g/100 ml i.S.
   Leichtkettenproteinurie $<$ 4g/24 h

Stadium KS II — Parameter weder für St. I noch St. III zutreffend

Stadium KS III — Mindestens 1 Parameter erforderlich!
1) Hgb < 8,5g/100 ml
2) Serum-Ca > 12mg/100 ml
3) Fortgeschrittene Skelettdestruktion
4) Hohe Paraproteinkonzentration
IgG > 7g/100 ml i.S.
IgA > 5g/100 ml i.S.
Leichtkettenproteinurie > 4g/24 h

Subklassifikation: A: Serum-Kreatinin < 2,0mg/100 ml
B: Serum-Kreatinin > 2,0mg/100 ml

Es lagen von 48 der 64 Fälle ausführliche Daten vor, die eine genaue Zuordnung zu einem klinischen Stadium zum Diagnosezeitpunkt erlaubten.

5. Hinweise zur Beurteilung des Therapieerfolgs und zur Statistik

Die Bewertung der Therapieantwort erfolgte frühestens nach einem Monat, bei Patienten, die eine zytostatische Stoßtherapie erhielten, erst nach Verabreichung der zweiten Therapie.

Zur Beurteilung des Therapieerfolges wurden die von der Chronic Leukemia Myeloma Task Force 1968 aufgestellten Remissionskriterien verwandt:

> Absinken der Serum-M-Komponente oder der Harn-M-Komponente auf mindestens 50%
>
> oder: Größenabnahme der röntgenologisch oder palpatorisch erfaßbaren Plasmocytomherde auf mindestens 50%
>
> oder: sichere Skelettheilungstendenzen

Als Remissionsdauer galt die Zeitspanne von dem Tag an, an dem die Remissionskriterien erfüllt waren, bis zu dem Termin, an dem die entsprechenden Parameter wieder im Zunehmen begriffen waren.

Da alle Patienten zum Untersuchungszeitpunkt bereits verstorben waren, ließen sich Überlebenszeitkurven entsprechend den unterschiedlichen Fragestellungen leicht anfertigen. In den grafischen Darstellungen wurden die Eintragungen der Prozentzahlen überlebender Patienten jeweils in Jahresabständen vorgenommen. Dadurch ergeben sich bisweilen Diskrepanzen zwischen der gezeichneten und der errechneten medianen Überlebenszeit. Zum statistischen Vergleich der Überlebenszeiten wurden der Kruskal-Wallis-Test (BRESLOW, 1970) und der Wilcoxon-Test (GEHAN, 1965) herangezogen.

III. ERGEBNISSE

1. Inzidenz, Alters- und Geschlechtsverteilung, mediane Überlebenszeit

Der Anteil der Plasmocytome an der Gesamtzahl der Obduktionen des Krankenhauses Moabit lag im Zeitraum zwischen dem 1. Januar 1978 und dem 31. Januar 1984 bei 1,45% (64 von 4385 Fällen).

Das Erkrankungsalter lag zwischen dem 36. und 89. Lebensjahr mit einem Gipfel zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr. Der Anteil der an einem Plasmocytom erkrankten Frauen war im Untersuchungszeitraum erheblich höher als der der Männer (44 Frauen gegenüber 20 Männern). Die nachfolgende Abbildung zeigt die Aufschlüsselung der 59 Fälle, bei denen der Diagnosezeitpunkt bekannt war, nach Alter und Geschlecht.

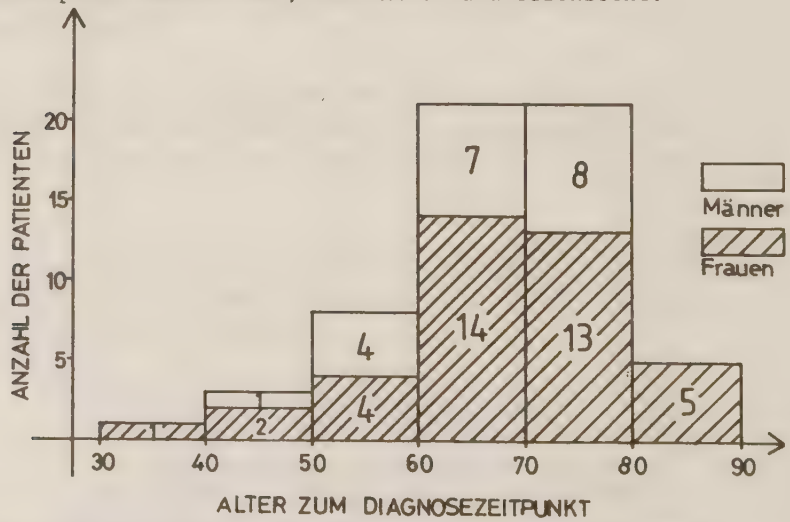


Abb. 3: Alters- und Geschlechtsverteilung von 59 Plasmocytompatienten zum Diagnosezeitpunkt

Die mediane Überlebenszeit dieser 59 Patienten betrug 22,5 Monate.

2. Einteilung der Plasmocytome nach dem morphologischen Reifegrad

Wie bereits unter II.2 erwähnt, wurde die Klassifizierung der Plasmocytome zunächst anhand der autoptisch gewonnenen histologischen Schnitte des Knochenmarks vorgenommen, die in 62 Fällen die Diagnose multiples Myelom bestätigten. In zwei Fällen war sowohl mikroskopisch wie auch makroskopisch die Erkrankung nicht mehr nachzuweisen. Beide Fälle waren klinisch hinreichend gesichert. Zu Lebzeiten angefertigte Knochenmarkzytologien mit einer Plasmazellvermehrung von $> 15\%$ ermöglichten auch eine Einteilung nach dem Reifegrad.

Im ersten Fall handelte es sich um eine 88jährige Patientin, bei der die Diagnose einen Monat vor dem Exitus letalis infolge Pneumonie gestellt wurde. Mittels der Immunelektrophorese wurde ein monoclonales IgG vom Typ Kappa nachgewiesen, die quantitative Immunglobulinbestimmung im Serum zeigte nur eine geringe IgG-Vermehrung, Osteolysen waren nicht nachzuweisen. Es hatte offenbar ein sehr frühes Stadium der Erkrankung vorgelegen.

Bei der zweiten Patientin handelte es sich um eine zum Diagnosezeitpunkt 78jährige Frau, die wegen Knochenschmerzen zur Aufnahme kam und bei der ein osteoporotischer Typ eines Plasmocytoms bestand. Die Diagnose wurde mittels Sternalpunktion und Immunelektrophorese gesichert (monoclonales IgA, Typ Lambda). Anschließend erhielt die Patientin ein halbes Jahr lang eine zytostatische Therapie mit Melphalan in der Dosierung von 10 mg/die, welche eine Knochenmarksaplasie zur Folge hatte. Dies erklärt auch, daß sich autoptisch keine Plasmazellvermehrung im Knochenmark mehr finden ließ.

Unter Verwendung der WUTKE'schen Kriterien war in 62 der 64 Plasmocytomfälle eine morphologische Einteilung in drei verschiedene Reifegrade möglich.

a) Reifzelliges (plasmocytisches) Myelom

Als reifzellig wurden von uns 18 Myelome angesehen. Diese zeichneten sich sowohl histologisch als auch zytologisch durch ein uniformes Bild mit gut ausdifferenzierten Plasma-

zellen aus (Abb. 4-9). Charakteristisch ist deren dreieckiger, bei Pappenheim-Färbung tiefblauer Zytoplasmasaum und der exzentrische, kleine Kern mit angedeuteter "Radspeichenstruktur". In Knochenmarkausstrichen fällt auch das helle perinukleäre Golgifeld auf (Abb. 6 u. 7).

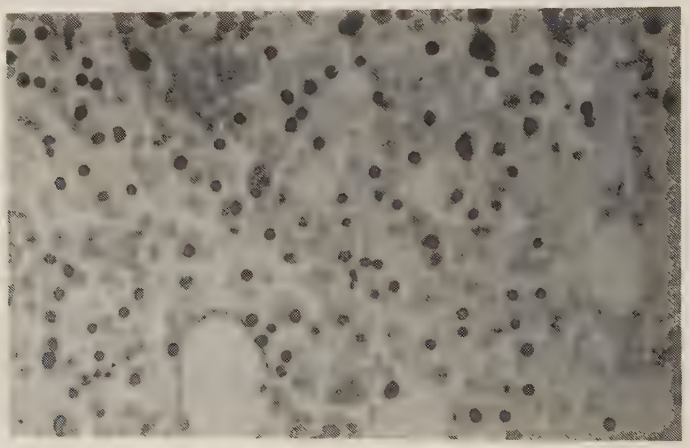
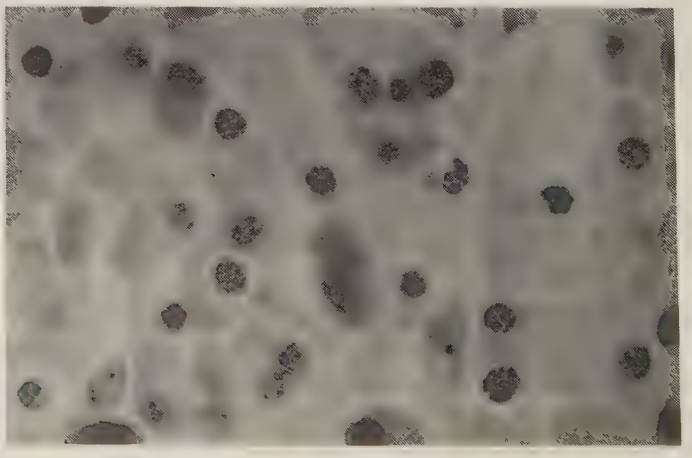


Abb. 4 und 5: Post mortem angefertigte Knochenmarkbiopsien eines reifzelligen Plasmocytoms (S 228/78), Giemsa-Färbung, Abb. 4: 40er Objektiv, Abb. 5: 100er Objektiv



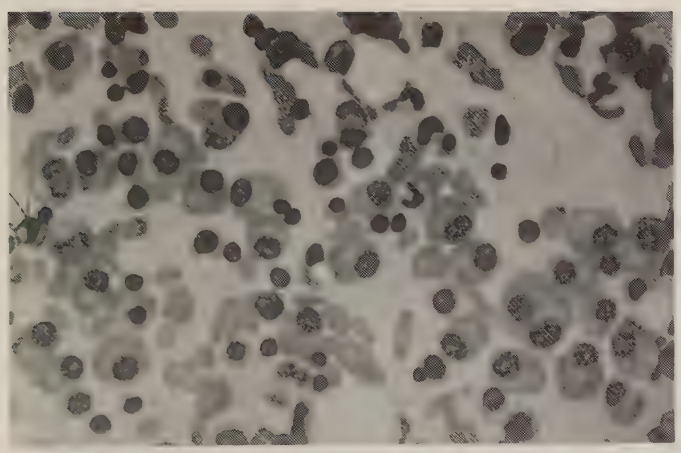
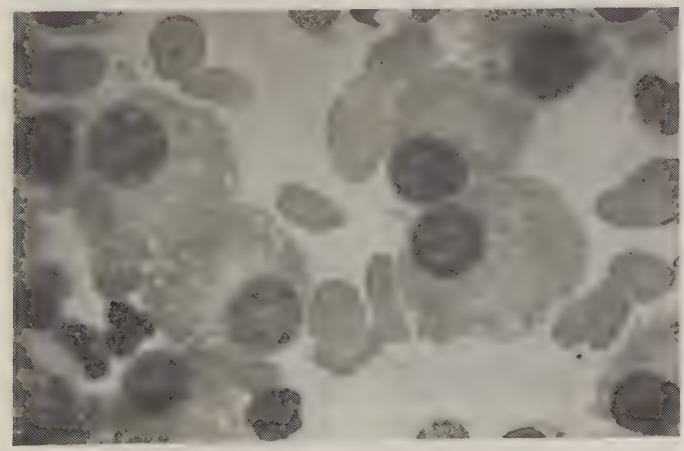


Abb. 6 und 7: Knochenmarkausstriche der gleichen Patientin wie in Abb. 4 und 5 mit reifzelligem Myelom (Pappenheim-Färbung), oben: 40er Objektiv, unten: 100er Objektiv



In einem Fall lag ein ausschließlich extramedulläres Plasmocytom der Schilddrüse vor, welches erst autoptisch diagnostiziert worden war.

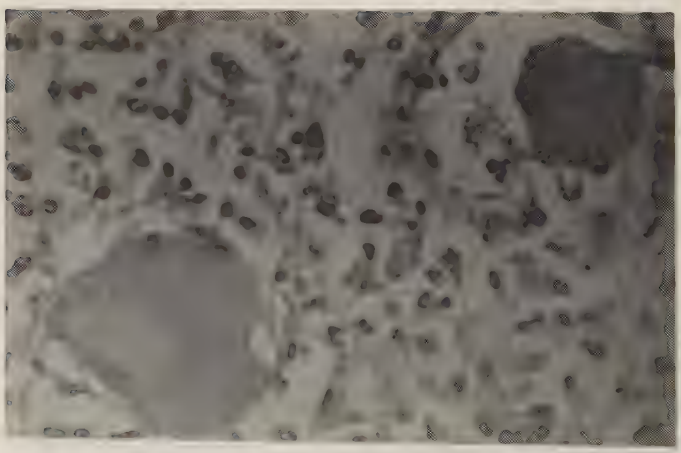


Abb. 8 und 9: Autoptisch diagnostiziertes extramedulläres reifzelliges Plasmocytom der Schilddrüse (S 387/79, PAS-Reaktion), oben: 25er Objektiv, unten: 40er Objektiv).
Inmitten der gut ausdifferenzierten Myelomzellen noch Reste von Schilddrüsenfollikeln.

b) Gemischtzelliges (plasmocytisch-plasmoblastisches) Myelom

In 22 Fällen erfolgte die Zuordnung zur Gruppe der gemischtzelligen Myelome. Das Zellbild ist hier in der Regel pleomorph (siehe Abbildung 10 bis 13). Neben reifen Plasmazellen kommen in einem Prozentsatz zwischen 20 und 50% unreife Plasmazellen vor. Diese weisen eine auffallende Kern-Plasmadissoziation auf mit einem schmalen, hellen Zytoplasmasaum und einem großen, eher mittelständig gelegenen, locker strukturierten Kern, der einen oder mehrere Nucleolen enthalten kann.

In einem der 22 Präparate waren Riesenzellen vorherrschend.

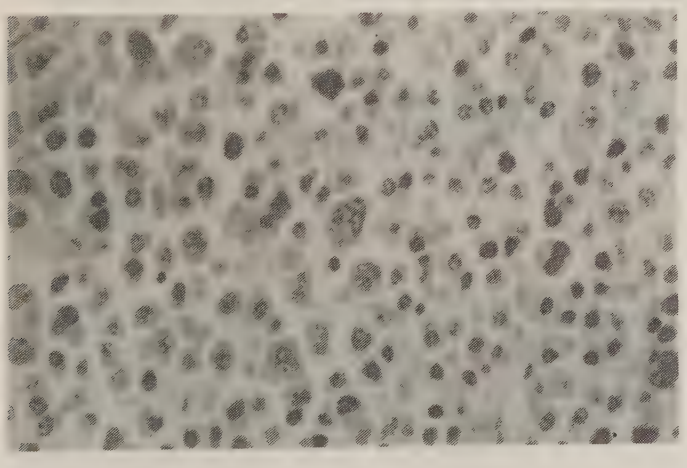


Abb. 10: Histologischer Schnitt eines gemischtzelligen Plasmocytoms (S 506/79), Giemsa-Färbung, 40er Objektiv. Neben reiferen Myelomzellen mit dichter Chromatinstruktur des Kerns viele Plasmoblasten mit größeren, z.T. polyploiden Kernen und lockerer Chromatinstruktur; vereinzelt mehrkernige Plasmoblasten.

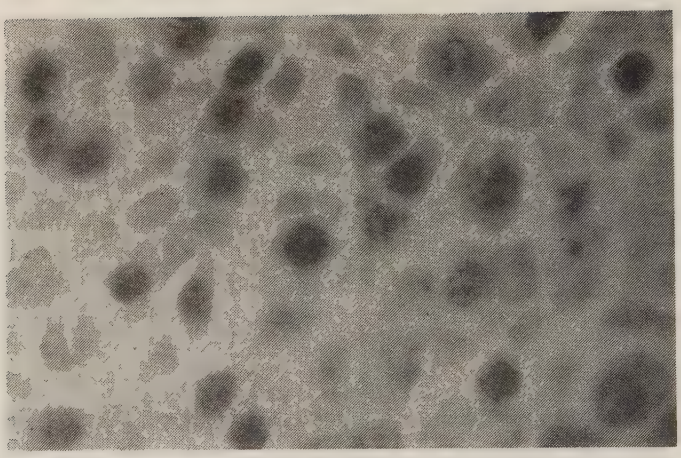


Abb. 11: Stärkere Vergrößerung (100er Objektiv) des gleichen Knochenmarkschnittes wie in Abb. 10: Gemischtzelliges (plasmocytisch-plasmoblastisches) Myelom (Giemsa-Färbung).

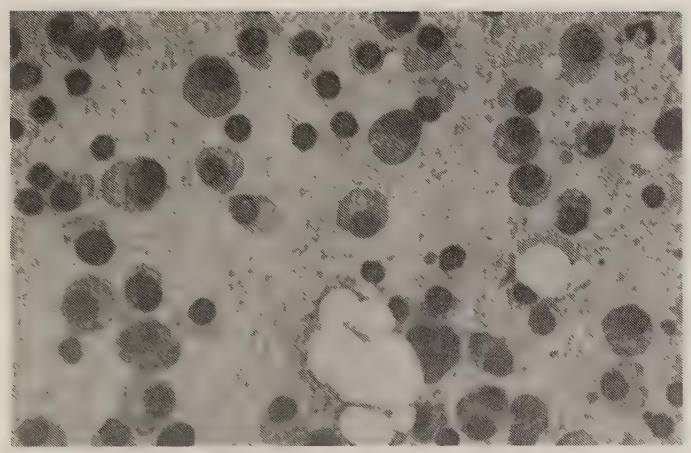
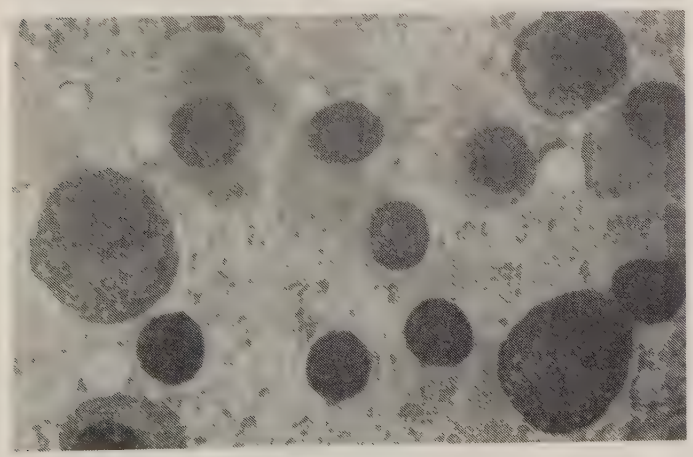


Abb. 12 und 13: Knochenmarkausstriche von der gleichen Patientin wie Abb. 10 und 11. Es fallen deutliche Unterschiede in der Zellgröße, der Farbe des Zytoplasmas und der Kern-Plasma-Relation auf. (Plasmocytisch-plasmoblastisches Myelom, Pappenheim-Färbung, 40er und 100er Objektiv).



c) Unreifzelliges (plasmoblastisches) Myelom

Weitere 22 Fälle zeigten ein unreifes Zellbild mit einem Plasmoblastenanteil von mehr als 50%.

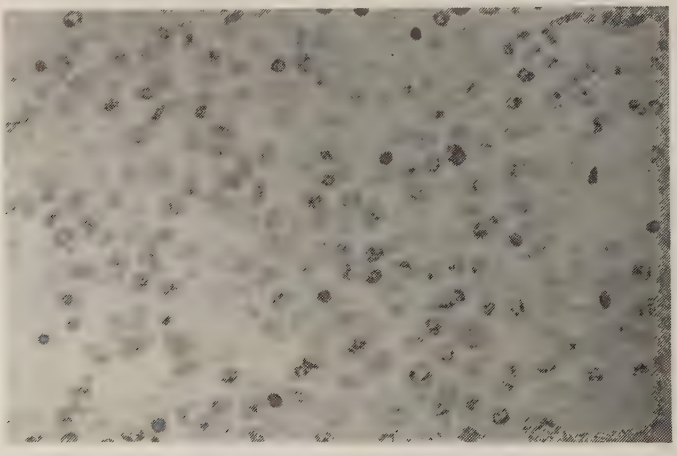
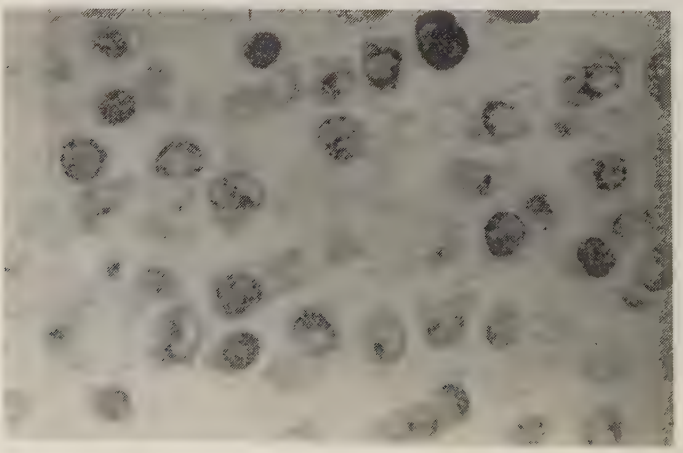
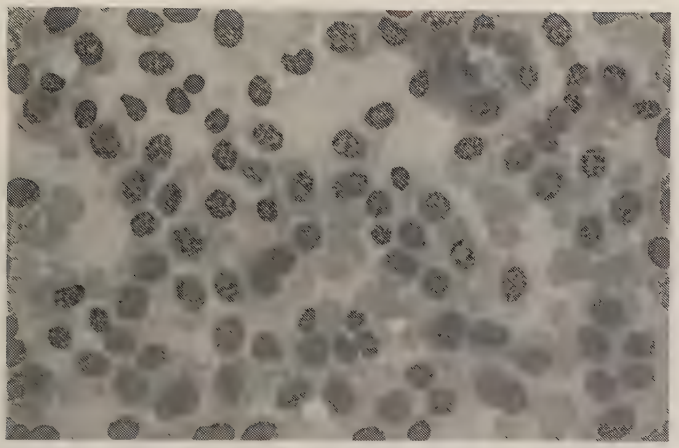


Abb. 14 und 15: Autoptisch gewonnener histologischer Knochenmarkschnitt eines plasmoblastischen Myeloms (S 174/78, Giemsa-Färbung, oben: 40er, unten: 100er Objektiv).Auffällig sind die lockere Struktur der großen Kerne und das fragile Zytoplasma.





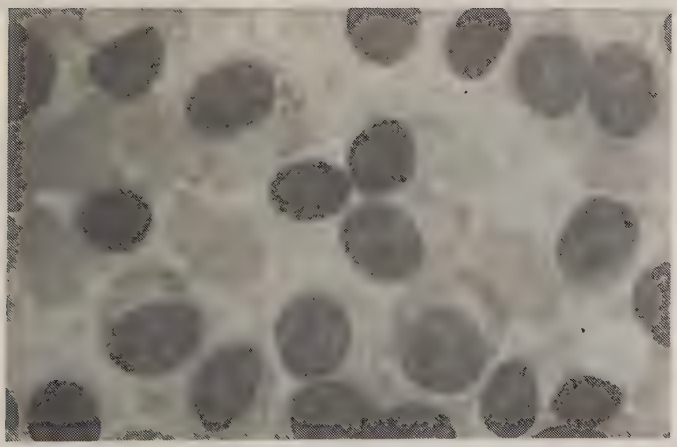


Abb. 16 und 17: Vergl. Abb. 14 und 15: Zu Lebzeiten angefertigte Knochenmarkausstriche der gleichen Patientin mit unreifzelligem Myelom. Die Kern-Plasma-Relation ist deutlich zugunsten des Kerns verschoben. (Pappenheim-Färbung), Objektiv 40 (oben) und 100 (unten).

Die unreifzelligen Plasmocytome weisen eine erhebliche morphologische Vielfalt auf, was durch die nachfolgenden Abbildungen dokumentiert wird (Abb. 18 bis 32).

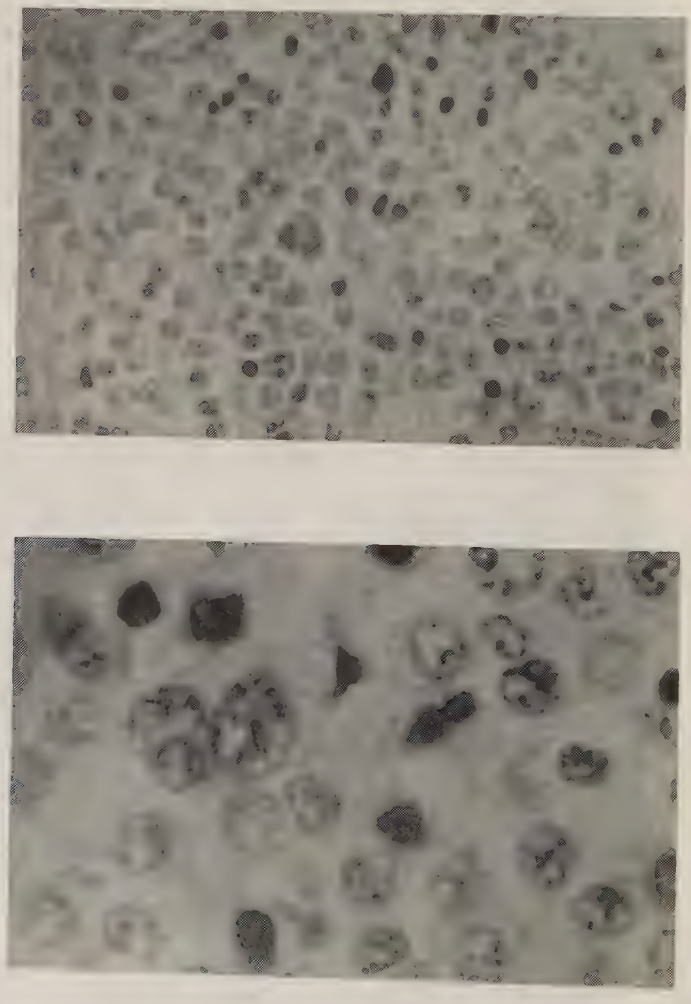


Abb. 18 und 19: Histologische Knochenmarkpräparate eines pleomorphen unreifzelligen Plasmocytoms (S 55/84, Giemsa-Färbung, oben: 40er, unten: 100er Objektiv).

Die Abbildungen 18 bis 21, die von einem Patienten stammen, zeigen ein ausgesprochen pleomorphes unreifzelliges Plasmocytom mit vielfach gelappten Kernen.

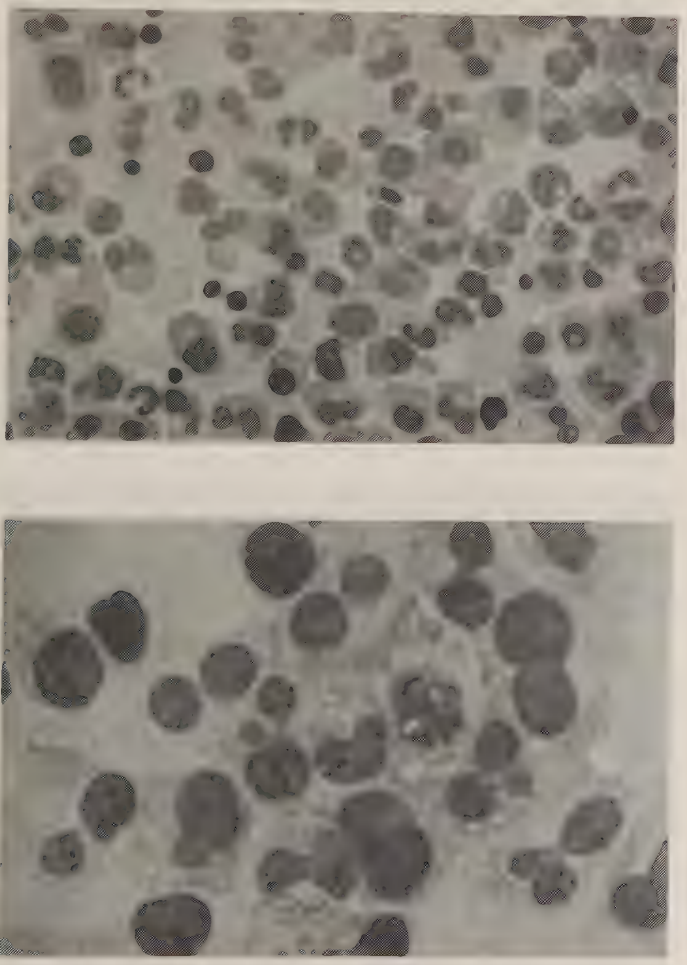


Abb. 20 und 21: Sternalpunktat eines stark pleomorphen unreifzelligen Plasmocytoms (vom gleichen Patienten wie Abb. 18 und 19); Pappenheim-Färbung, oben: 40er, unten: 100er Objektiv).

Daneben gibt es multiple Myelome, bei denen alle Myelomzellen einen großen Nucleolus aufweisen, wodurch starke Ähnlichkeit zu einem immunoblastischen Lymphom entsteht (Abb. 22 - 25).

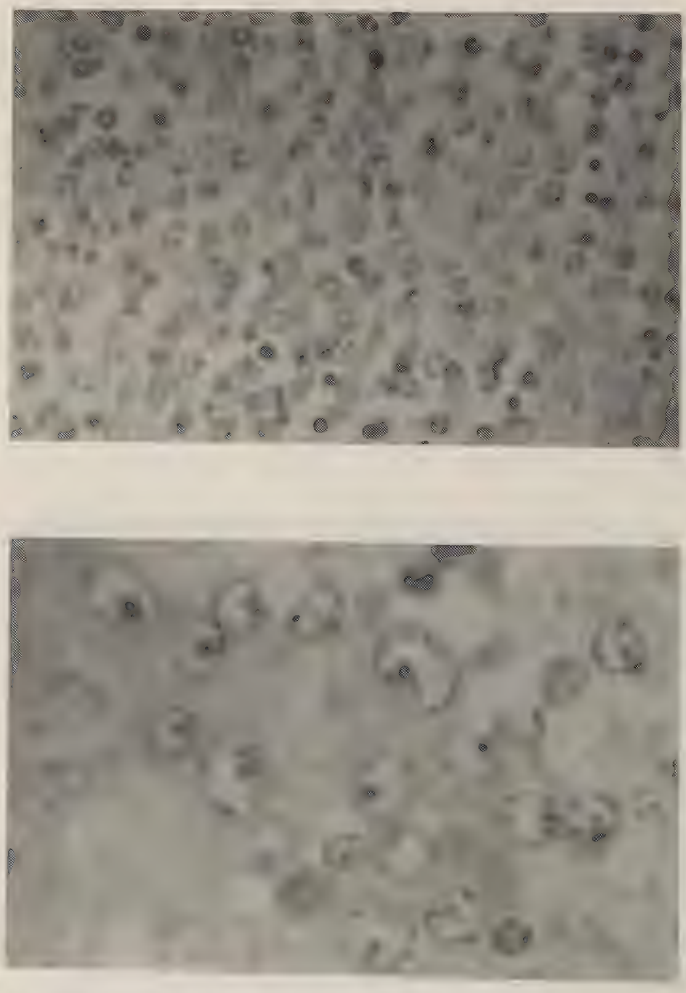
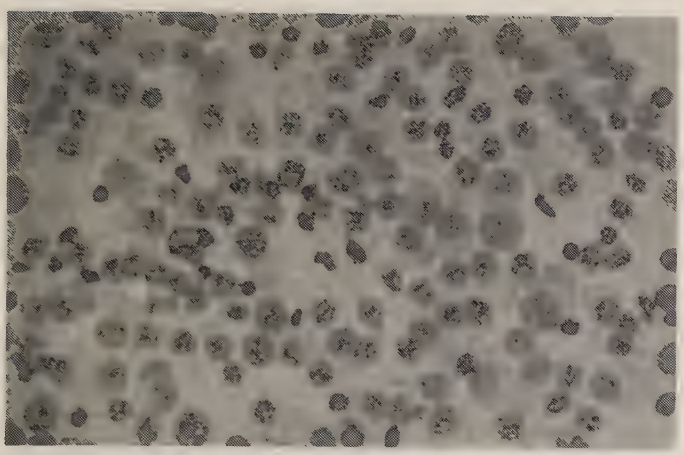


Abb. 22 und 23: Sektionsschnitte eines unreifzelligen Plasmocytoms vom sogenannten immunoblastischen Typ (S 153/80. Giemsa-Färbung, oben: 40er, unten: 100er Objektiv.



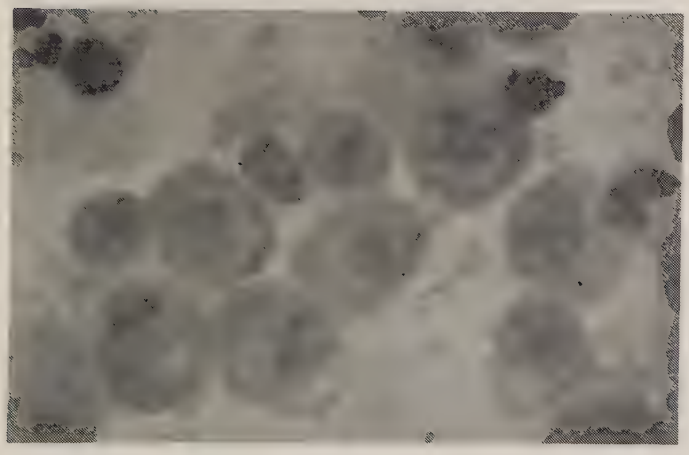


Abb. 24 und 25: Knochenmarkausstriche vom gleichen Patienten wie Abb. 22 und 23 (Pappenheim-Färbung, oben: 40er, unten: 100er Objektiv).

Wir beobachteten ferner zwei kleinzellige plasmoblastische Myelome, bei denen die Zellen im Knochenmarkausstrich eher an Lymphocyten erinnerten.

Sechs Plasmocytome, bei denen eine große Zahl von Riesenzellen auffiel, wurden der Gruppe der unreifzelligen Myelome zugeordnet. Die folgenden Fotos von drei Patienten zeigen solche plasmoblastischen Riesenzellmyelome (Abb. 26 bis 28).

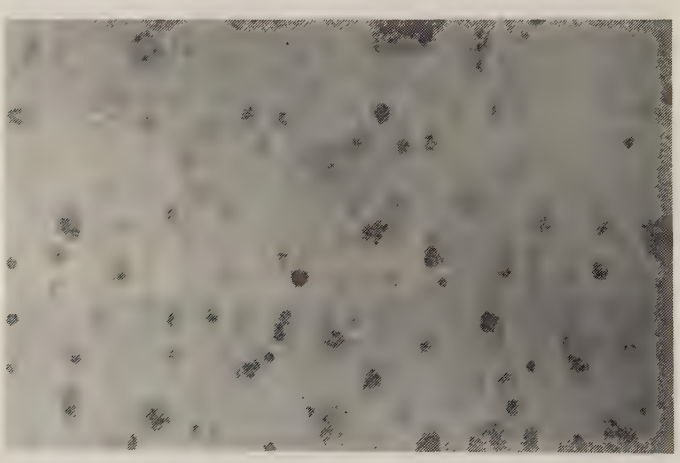


Abb. 26: Stark anaplastisches Riesenzellmyelom
(S 246/82, Giemsa-Färbung, 40er Objektiv).

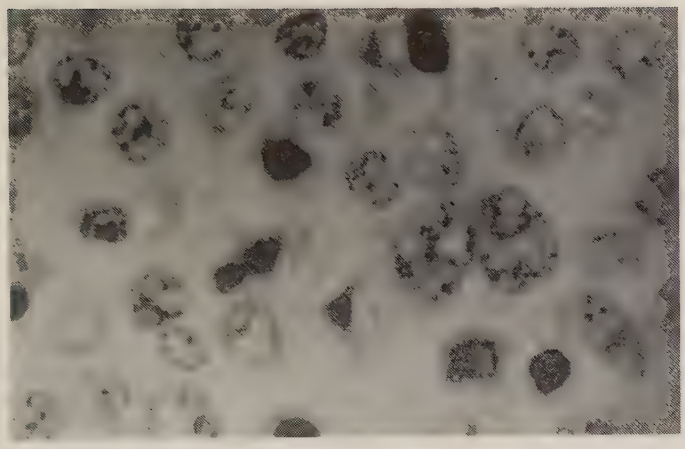
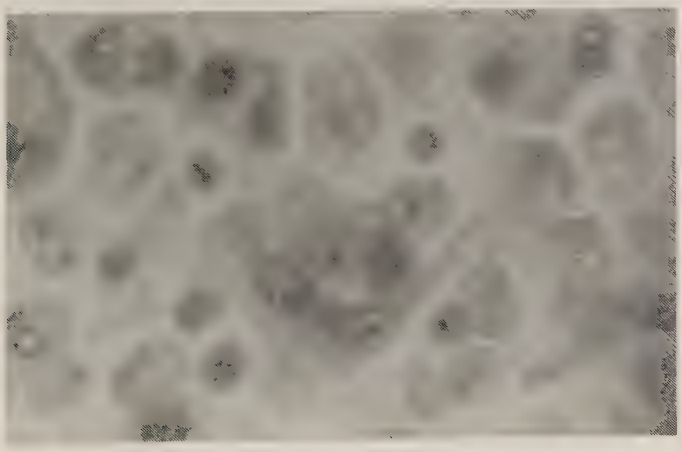


Abb. 27 und 28: Stark vergrößerte plasmoblastische Riesenzellen in autoptischen Knochenmarkschnitten zweier Patienten (S 55/84 oben und S 302/80 unten, Giemsa-Färbung, 100er Objektiv).



Unreifzellige Plasmocytome können bisweilen eine derart starke Anaplasie aufweisen, daß bei atypischer Tumorlokalisation und ohne entsprechende klinische Hinweise die Diagnose nicht korrekt gestellt werden kann, insbesondere, wenn beim histologischen Schnitt keine Giemsa-Färbung verwandt wurde. Im folgenden sei kurz der Fall einer Patientin geschildert, bei der ursprünglich irrtümlicherweise ein Ewing-Sarkom diagnostiziert wurde:

Fallbeschreibung: Die 69jährige Patientin tastete im August 1979 erstmalig bei sich einen vergrößerten axillären Lymphknoten links, ferner einen handtellergroßen Tumor über der linken Scapula. Eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens bestand nicht, Laborwerte wie BSG, BB, Leber- und Nierenwerte waren normal, ebenso die Elektrophorese. Eine Eiweißausscheidung im Urin bestand nicht, das Sternalpunktat war unauffällig. Lediglich röntgenologisch waren Osteolysen in der linken Scapula, dem linken Femur und in mehreren Rippen nachzuweisen. Es wurde eine Lymphknotenexstirpation des axillären Lymphknotens sowie eine Keilexzision des Tumors über der Scapula vorgenommen. Da klinische Parameter nicht auf ein Plasmocytom hindeuteten, wurde das unten abgebildete Eingangspräparat als Ewing-Sarkom angesehen.

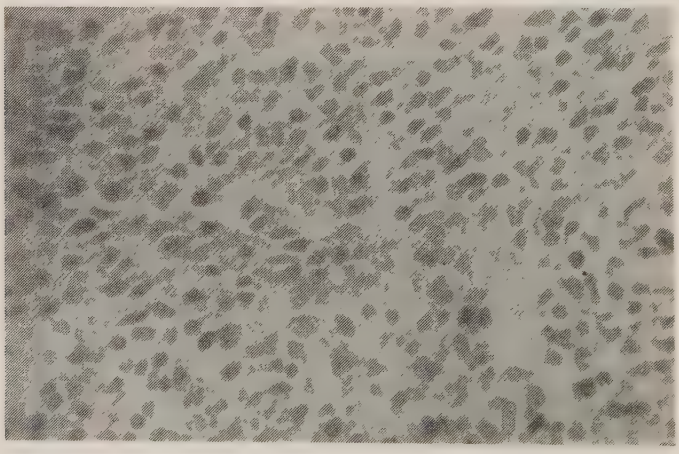


Abb. 29: Anaplastisches unreifzelliges Myelom (zu Lebzeiten angefertigte Keilexzision eines extramedullären Plasmocytomherdes über der Scapula (Giemsa, 40er Objektiv), ursprünglich als Ewing-Sarkom fehlinterpretiert.

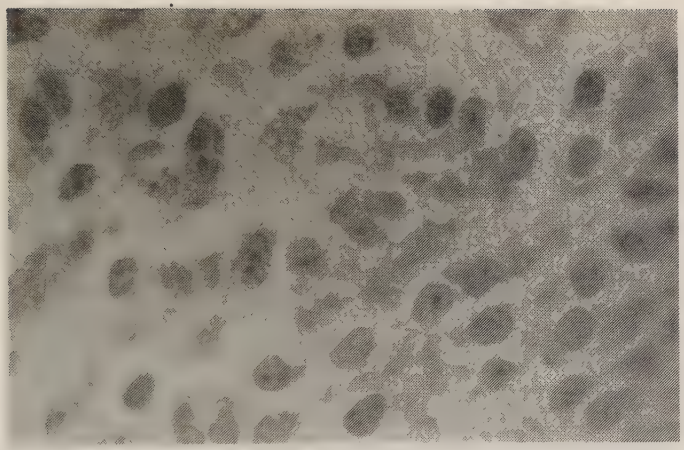


Abb. 30: Gleiches Präparat wie Abb. 29, stärkere Vergrößerung (100er Objektiv). Das Foto läßt deutlich die Anaplasie der großen Kerne erkennen, das Zytoplasma erscheint ausgefranst. Diagnose andernorts: lymphoplasmocytoides Immunocytom.

Der sichere Plasmocytomnachweis gelang bei dieser Patientin erst 2 1/2 Jahre nach der Entdeckung des vergrößerten Lymphknotens, als sich im Urin ein monoclonales Immunglobulinfragment nachweisen ließ, wenig später auch im Serum. Zum gleichen Zeitpunkt fand sich bei einer Feinnadelbiopsie eines neu aufgetretenen Kopfschwartentumors eine "Reinkultur" von Plasmazellen. Nachdem die zytostatische Behandlung keine wesentliche Besserung des Krankheitsgeschehens bewirkt hatte - die Patientin war monatelang bettlägerig -, verstarb sie im Oktober 1982 an pulmo-cardialem Versagen bei Hypercalcämie, Lungenödem und Bronchopneumonie. Die Autopsie ließ ausgedehnte ossäre Destruktionen fast des gesamten Skelettsystems durch das Plasmocytom erkennen.

Die folgende Abbildung zeigt den autoptisch gewonnenen Knochenmarkschnitt von einem weiteren Patienten, bei dem die Anaplasie der Myelomzellen besonders ausgeprägt war.

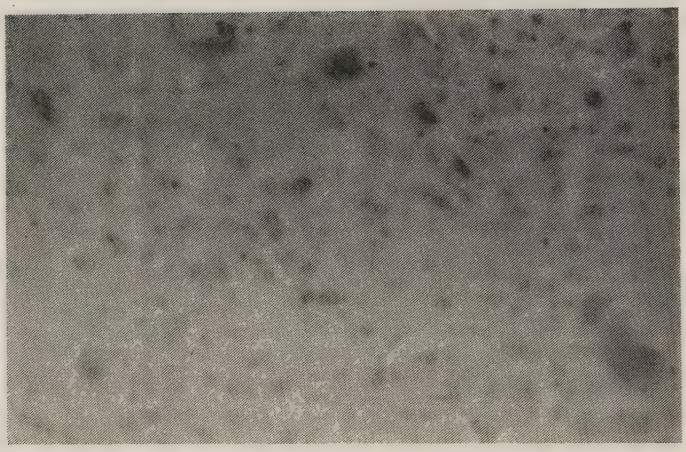
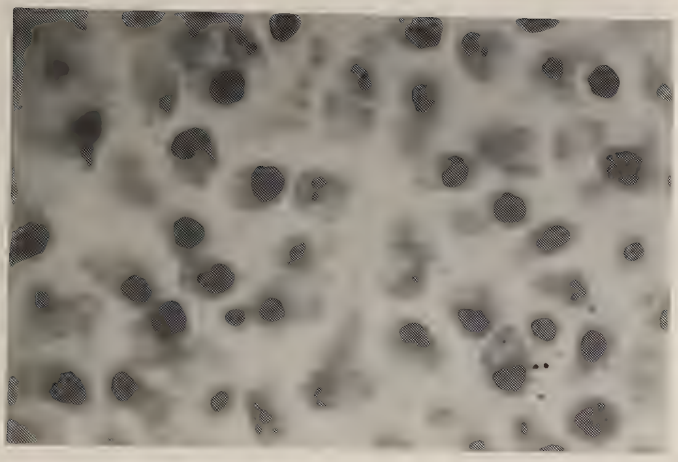
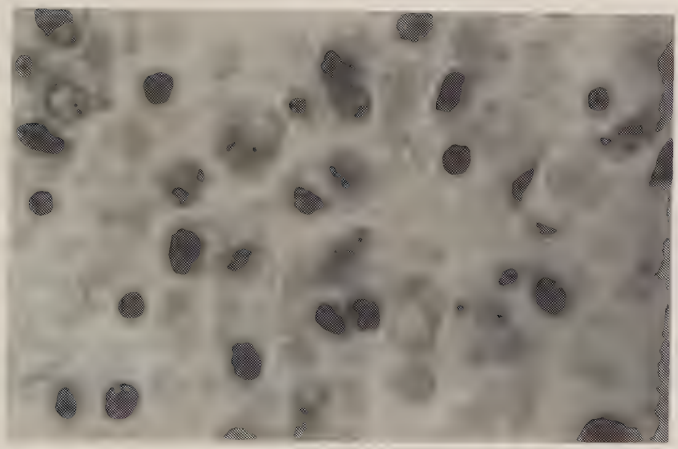


Abb. 31: Knochenmarksektionsschnitt eines stark anaplastischen unreifzelligen Myeloms (S 246/82, Giemsa-Färbung, 25er Objektiv).

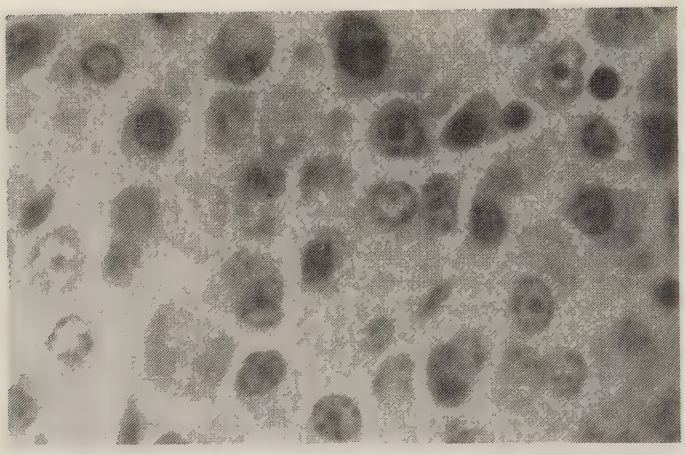
d) Morphologisch nicht klassifizierbare Plasmocytome

Zwei der 64 Plasmocytomfälle waren morphologisch nicht eindeutig klassifizierbar. In einem Fall zeigte das Knochenmark autoptisch ein Nebeneinander von Plasmazellarealen unterschiedlicher Differenzierung (Abb. 32 - 34).





Die Abbildungen 32 und 33 (S. 35) sowie 34 auf der folgenden Seite zeigen unterschiedliche Areale eines einzigen autoptisch entnommenen Knochenmarkschnitts. Während das erste Foto überwiegend reife Myelomzellen und das zweite ein Nebeneinander von reifen Myelomzellen und Plasmoblasten zeigt, erkennt man in der dritten Abbildung nur unreifzellige, immunoblastenähnliche Plasmazellen mit großem Nucleolus (S 289/79, Giemsa-Färbung, 100er Objektiv).



In einem weiteren Fall, in dem sich die Präparate allerdings nicht gut zur Dokumentation eigneten, war ebenfalls keine eindeutige morphologische Zuordnung zu einem der drei Reifegrade möglich. Wie bereits in Abbildung 2 dargestellt, wurden zusätzlich zu den autoptisch-histologischen Knochenmarkschnitten alle vorhandenen Knochenmarkzytologien, Feinnadelbiopsien und histologischen Eingangspräparate begutachtet. In einem Fall war dabei eine sehr starke Diskrepanz zwischen dem zu Lebzeiten angefertigten Sternalmarksausstrich mit knapp 20% Plasmoblasten und dem Sektionsschnitt, in dem fast ausschließlich Plasmoblasten vorkamen, festzustellen.

Die in 36 der 64 Fälle vorgenommene Auszählung von Mitosen brachte folgendes Ergebnis: In 21 Fällen 0 Mitosen, in acht Fällen je 1 Mitose in drei Gesichtsfeldern. In den übrigen sieben Fällen zählten wir zwischen drei und acht Mitosen. Sechs dieser Myelome beurteilten wir als unreifzellig, eins als gemischtzellig.

3. Korrelation zwischen morphologischem Reifegrad und Überlebenszeit

In 57 der 62 nach dem Reifegrad klassifizierbaren Fälle ließ sich eine Korrelation zwischen dem Differenzierungsgrad des Plasmocytoms und der Überlebenszeit herstellen. In fünf Fällen war dies nicht möglich, da sich entweder der exakte Diagnosezeitpunkt nicht eruieren ließ oder die Diagnose erst autoptisch gestellt worden war. Als Überlebenszeit wurde die Zeit zwischen Diagnosestellung und Tod angesehen. Ausschlaggebend für die Festlegung des Diagnosezeitpunktes war in allen Fällen der morphologische Nachweis des Plasmocytoms, auch wenn vorher beispielsweise eine Paraproteinämie bestanden hatte. Dies galt ebenso für die Fälle, in denen anfangs nur ein positiver cytologischer oder histologischer Befund vorlag und das Paraprotein oder die Osteolysen erst Jahre später auftraten. Als kürzeste Überlebenszeit wurde für die Prognosebeurteilung eine Zeitspanne von einem Monat festgelegt.

a) beim reifzelligen Myelom

Zur Gruppe der 18 reifzelligen Myelome zählten alle o.g. fünf Fälle, in denen eine Berechnung der Überlebenszeit nicht möglich war. Die mediane Überlebenszeit der restlichen 13 Patienten lag bei 41 Monaten.

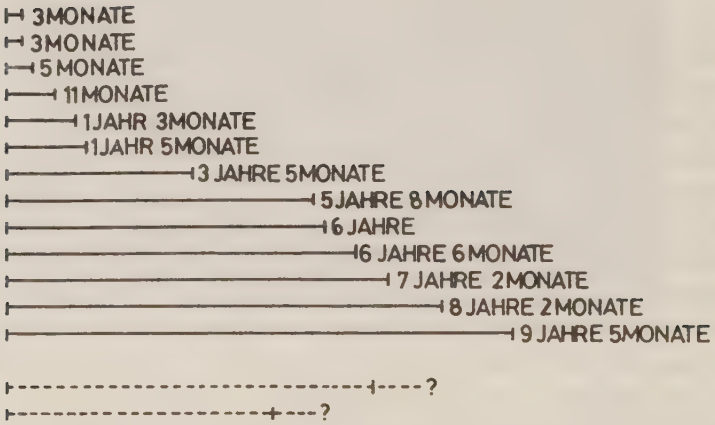


Abb. 35: Überlebenszeiten beim reifzelligen Myelom (n = 13 Fälle). _____ = Überlebenszeit bekannt, ----- = geschätzte Überlebenszeit von zwei Patienten, bei denen der genaue Diagnosezeitpunkt nicht dokumentiert war.

In zwei der fünf Fälle, in denen der genaue Diagnosezeitpunkt nicht bekannt war, gab es dennoch Hinweise für eine lange Krankheitsdauer (gestrichelte Linie in der obigen Abbildung):

Im ersten Fall handelte es sich um einen 77 Jahre alt gewordenen chronischen Alkoholiker, der zuletzt wegen eines Ileus stationär aufgenommen und akut operiert wurde. Er verstarb postoperativ an kotiger Peritonitis mit toxischem Nierenversagen. In der Krankenakte ist lediglich das Jahr angegeben, in dem bei ihm das Plasmocytom diagnostiziert worden war, so daß auf eine Überlebenszeit von mindestens 81 Monaten geschlossen werden konnte.

Bei dem zweiten Patienten, einer 79 Jahre alt gewordenen Frau, wurde die Diagnose erst autoptisch gestellt. Bereits sieben Jahre zuvor, als die Frau wegen eines Harnwegsinfekts

stationär behandelt wurde, fielen eine BSG-Erhöhung von 80/104 mm n.W. und eine schmalbasige alpha$_2$-Globulinvermehrung in der Elektrophorese auf. Die Immunelektrophorese ergab zu diesem Zeitpunkt allerdings noch keinen Hinweis auf ein Paraprotein. Zwei Jahre später wurde eine Operation wegen eines Nierensteins nötig. Zu diesem Zeitpunkt klagte die Patientin über Schmerzen im Bereich der BWS, röntgenologisch konnten Osteolysen des II. und IV. BWK nachgewiesen werden. Es wurde versäumt, die Elektrophorese bzw. Immunelektrophorese zu wiederholen oder eine Sternalpunktion durchzuführen. Man hielt die Osteolysen für Metastasen eines Mammacarcinoms, da aufgrund einer Mammografie der V.a. ein Milchgangskarzinom geäußert worden war. Wegen der angenommenen Metastasierung unterblieb die Ablatio mammae. Nach der Entlassung lebte die Patientin noch fünf Jahre, wovon sie drei Jahre querschnittsgelähmt war. Autoptisch konnte das Vorliegen eines Milchgangskarzinoms ausgeschlossen werden. Es fand sich aber ein ausgedehnter Befall der BWS durch ein reifzelliges Plasmocytom, das ins paravertebrale Bindegewebe und in Höhe des achten BWK auch in den Wirbelkanal eingebrochen war. Retrospektiv hatte es sich also bei den 60 Monate vorher festgestellten Osteolysen sicher um Plasmocytomherde gehandelt.

b) beim gemischtzelligen Plasmocytom

Die Untersuchung der 22 Fälle mit plasmoblastisch-plasmocytischem Myelom ergab eine mit 25,5 Monaten deutlich niedrigere mediane Überlebenszeit.

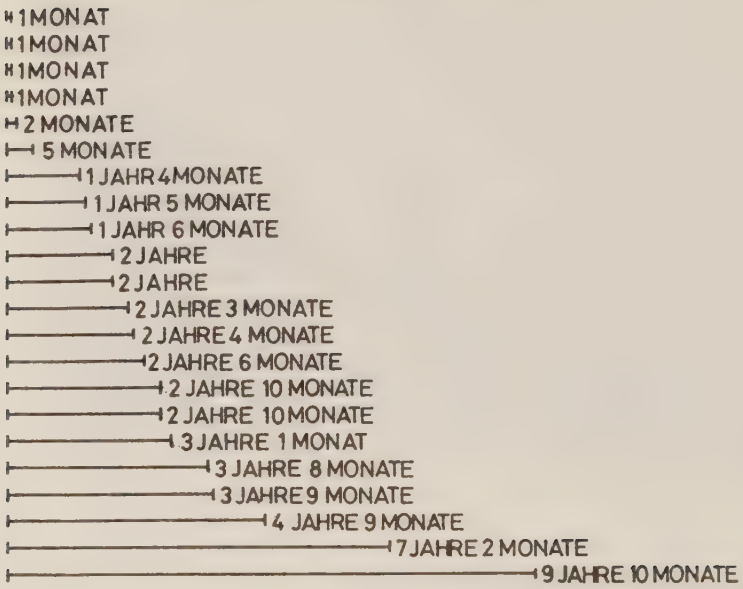


Abb. 36: Überlebenszeiten der 22 Fälle mit gemischtzelligem Myelom.

Auffällig ist allerdings der lange Krankheitsverlauf bei zwei Patienten, der in einem Fall 7 Jahre und 2 Monate betrug, im anderen Fall sogar 9 Jahre und 10 Monate. Beide Krankengeschichten sollen im folgenden ausführlich dargestellt werden.

Fall I: Bei einer 64 Jahre alt gewordenen Frau wurde im Jahre 1971 ein tumorartiges Wachstum im Bereich der 7. Rippe rechts festgestellt. Der Tumor konnte im Gesunden reseziert werden. Die histologische Diagnose lautete: V.a. mesenchymalen Tumor, z.B. undifferenziertes Plasmocytom. Die üblichen Laborwerte wie BSG, BB, Retentionswerte und Elektrophorese waren unauffällig. Weitere Labor- und Röntgenuntersuchungen wurden nicht veranlaßt. Allerdings wurde eine Nachbestrahlung mit einer Dosis von 41 Gy durchgeführt. Danach war die Patientin beschwerdefrei bis zum Jahre 1975, als ihr Osteolysen in Rippen und beiden Claviculae Schmerzen bereiteten. Obwohl Laborparameter wie BSG, BB, Kreatinin und Elektrophorese weiterhin unauffällig waren, wurde nun eine Immun-

elektrophorese veranlaßt, durch die ein Bence-Jones-Protein vom Typ Kappa nachgewiesen werden konnte. Daraufhin riet man der Patientin zu einer zytostatischen Behandlung. Sie sprach zunächst recht gut, später immer weniger auf die Therapie an und verstarb drei Jahre und neun Monate nach der Feststellung des generalisierten Plasmocytoms. Die histologischen Schnittpräparate des ursprünglichen Rippentumors ließen eindeutig ein Plasmocytom erkennen, das ebenso wie die sektionshistologischen Schnitte nach der Klassifikation von WUTKE als ein gemischtzelliges Myelom anzusehen war.

Fall II: Es handelt sich um einen ungewöhnlich langen Verlauf: Die damals 66jährige Patientin klagte im Jahre 1970 über Gewichtsabnahme und Abgeschlagenheit, die Laboruntersuchungen ergaben eine BSG-Erhöhung von 50/89 mm n.W., eine hochgradige normochrome Anämie mit einem Hämoglobin-Wert von 6,2 g/100 ml und eine Eiweißausscheidung im Urin. Es wurden daraufhin eine Sternalpunktion, eine Immunelektrophorese und eine Nierenbiopsie veranlaßt, die die Diagnose Plasmocytom bestätigten. Es handelte sich um ein IgA-Plasmocytom vom Typ Lambda. Röntgenologisch ließen sich zum damaligen Zeitpunkt keine Osteolysen nachweisen. Die Nierenbiopsie zeigte viele atypische Plasmazellen im Insterstitium. Die Patientin wurde lange zytostatisch behandelt mit Melphalan und Prednison. Damit konnte eine der beim multiplen Myelom seltenen kompletten Remissionen erreicht werden mit Normalisierung von Elektrophorese, Immunelektrophorese und Sternalmarksbefund. Diese hielt vom Oktober 1974 bis zum Februar 1977 an. Danach war die Erkrankung erneut progredient, was sich auch durch eine zytostatische Kombinationstherapie nicht entscheidend verändern ließ. Die Patientin verstarb im Dezember 1980 an Herz-Kreislauf-Versagen bei Bronchopneumonie und intrapulmonalen Plasmocytominfiltraten.

Die außergewöhnlich langen Überlebenszeiten dieser beiden Patientinnen, die sehr stark von der medianen Überlebenszeit der übrigen plasmoblastisch-plasmocytischen Myelome abweichen, lassen sich in einem Fall durch das Erreichen einer längerwährenden kompletten Remission erklären. Im anderen Fall handelte es sich vermutlich um den Sonderfall eines ursprünglich solitären Plasmocytoms, das erst nach dreieinhalb Jahren eine Generalisierung zeigte.

c) beim unreifzelligen Myelom

In allen 22 Fällen mit unreifzelligem Myelom war eine genaue Bestimmung der Überlebenszeiten möglich. Die mediane Überlebenszeit lag mit 15 Monaten deutlich unterhalb der der beiden anderen Gruppen. Kein Patient überlebte länger als fünf Jahre.

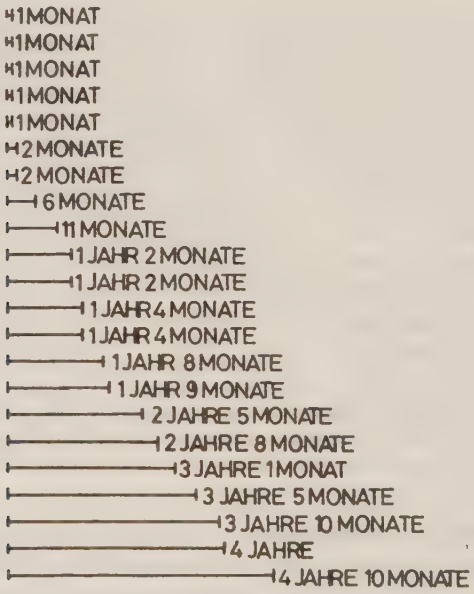


Abb. 37: Überlebenszeiten der 22 Fälle mit unreifzelligem Myelom

Die Abbildung 38 zeigt die je nach dem Differenzierungsgrad unterschiedlichen Kurven der Überlebensraten. Der Unterschied im Verlauf der drei Kurven wurde statistisch mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests berechnet. Mit p=0,1 war er

nicht als statistisch signifikant anzusehen. Die Berechnung nach dem Wilcoxon Test ergab einen statistisch signifikanten Unterschied lediglich für den Kurvenverlauf der reif- und unreifzelligen Plasmocytome (p=0,05).

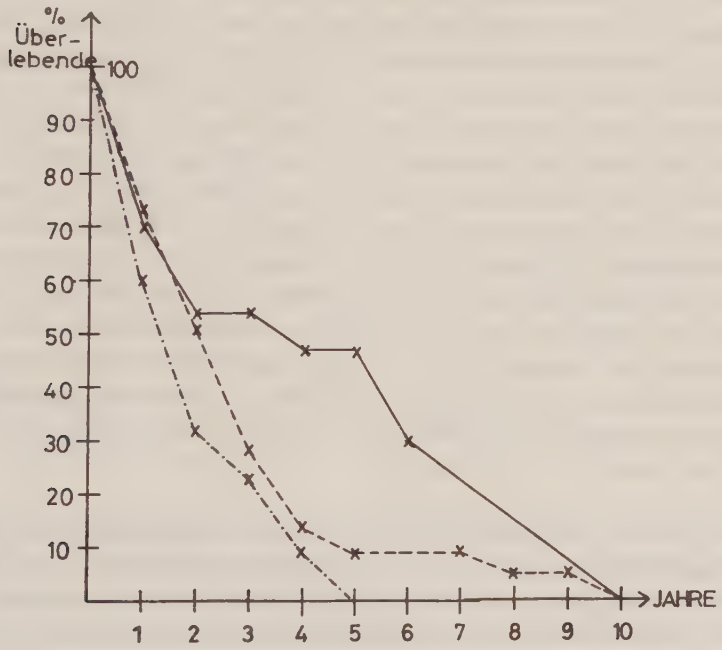


Abb. 38: Überlebensraten in Abhängigkeit vom morphologischen Reifegrad.

————— : reifzellige Plasmocytome, n=13

- - - - - : gemischtzellige Plasmocytome, n=22

-.-.-.-.- : unreifzellige Plasmocytome, n=22

4. Einteilung der Plasmocytome nach dem pathologisch-anatomischen Ausbreitungsstadium

Wie unter II.3 dargestellt, ist bei Plasmocytomen im Stadium PS 1 die Erkrankung auf den Knochen beschränkt. In der vorliegenden Untersuchung betraf das 32 der 64 Sektionsfälle, eingeschlossen die beiden Fälle, in denen autoptisch der Plasmocytomnachweis nicht mehr sicher gelang. Prozentuale Angaben zur Verteilung der Knochenveränderungen waren nicht möglich, da weder durch die Röntgenuntersuchungen noch durch die Sektion eine systematische Erfassung aller Teile des Skeletts erfolgte. Jedoch bestätigte sich die allgemeine Erfahrung, daß das Plasmocytom überwiegend Knochen des Rumpfskeletts befällt, dabei mit Abstand am häufigsten die Wirbelsäule. In einem hohen Prozentsatz zeigte auch die Schädelkalotte morphologische Veränderungen, Extremitätenknochen waren nur sehr selten betroffen (in weniger als einem Viertel der Fälle), dabei fast ausschließlich die proximalen Abschnitte.

Die Patienten, bei denen über das Skelettsystem hinaus weitere Organe befallen sind, lassen sich in zwei Gruppen gliedern: Hat das Plasmocytom lediglich vom Knochen auf das umgebende Bindegewebe übergegriffen, so liegt ein Stadium PS II vor. Das war in der vorliegenden Untersuchungsreihe bei sieben Patienten der Fall.

Die übrigen 24 Patienten wiesen bei der Sektion einen extraossären Befall fernliegender Organe auf, waren somit dem Stadium PS III zuzuordnen. Dabei waren in erster Linie Leber und Milz befallen, mit deutlichem Abstand folgten Lymphknoten, Niere, Lunge und weitere Organe (siehe nachfolgende Tabelle):

Tabelle 1: Extraossärer Plasmocytombefall

Region	makroskop. Befall (Anzahl der Fälle)	ausschließlich mikroskop. Befall (Anzahl der Fälle)	Total
Leber	7	9	16
Milz	2	14	16
Lymphknoten	6	0	6
Lunge, Pleura	2	4	6
Dura mater	4	0	4
Niere	1	2	3
Herzmuskel	0	1	1
Magenschleimhaut	1	0	1
Pankreas	1	0	1
Zwerchfell	1	0	1
Mediastinum	1	0	1
Beckenbindegewebe	1	0	1
Schilddrüse	1	0	1

Der ausgedehnteste extraossäre Befall war bei einer Patientin mit einem unreifzelligen Plasmocytom zu beobachten, bei der bereits makroskopisch sichtbare Veränderungen von Leber, Milz, Lunge, Niere, Magenschleimhaut, Pankreas und Schilddrüse zu finden waren, zusätzlich zu den erheblichen knöchernen Destruktionen.

Nicht erfaßt mit dieser Stadieneinteilung (und darum auch nicht in der Tabelle aufgeführt) wurde das einzige ausschließlich extramedulläre Plasmocytom der Schilddrüse (siehe III.2.a).

5. Korrelation zwischen Reifegrad und pathologisch-anatomischem Ausbreitungsstadium

In 61 der 64 Fälle waren sowohl eine Einteilung nach dem morphologischen Reifegrad als auch eine pathologisch-anatomische Stadieneinteilung vorgenommen worden. Es interessierte im folgenden die Frage, ob Plasmocytome nach dem Grad ihrer Differenzierung unterschiedliche Ausbreitungsstadien aufweisen.

Dem Stadium PS 1 ließen sich zuordnen:

14 reifzellige Myelome
10 gemischtzellige Myelome
7 unreifzellige Myelome

Die Einteilung der übrigen Fälle nach dem pathologisch-anatomischen Stadium zeigte folgendes Ergebnis:

Anzahl der multiplen Myelome im Stadium PS II:

1 reifzelliges Myelom
2 gemischtzellige Myelome
3 unreifzellige Myelome

Anzahl der multiplen Myelome im Stadium PS III:

2 reifzellige Plasmocytome
10 gemischtzellige Myelome
12 unreifzellige Myelome

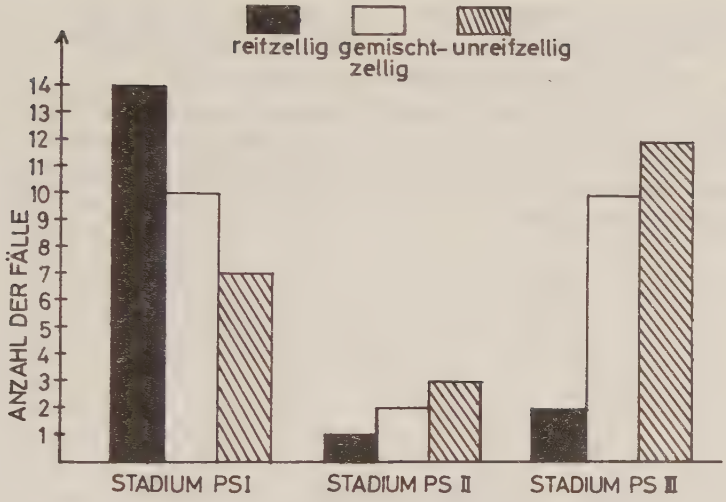


Abb. 39: Korrelation zwischen histologischem Reifegrad und pathologisch-anatomischer Ausbreitung von 61 Plasmocytomen.

Die graphische Darstellung läßt erkennen, daß die Ausbreitung der reifzelligen Plasmocytome fast ausschließlich auf das Skelettsystem beschränkt ist (82% im Stadium PS I). Demgegenüber befällt nur knapp die Hälfte (45%) der gemischtzelligen Myelome ausschließlich das Skelettsystem, während 45% in dieser Gruppe einen Befall fernliegender Organe aufweisen. Die unreifzelligen Myelome zeigen mehrheitlich einen ausgedehnten extraossären Befall.

5. Einteilung der Plasmocytome nach der Paraproteinklasse, Zeitpunkt des Paraproteinnachweises

Von 59 Patienten lagen Immunelektrophoresen mit Nachweis eines monoclonalen Immunglobulins vor. Die Häufigkeit der Paraproteintypen entsprach in etwa dem Anteil der Immun-

globulinklassen im Normalserum. IgG-Plasmocytome waren mit 59% (35 Fällen) am häufigsten, gefolgt von den IgA-Plasmocytomen (13 Fälle oder 22%). Nur 17%, entsprechend 10 Fällen, hatten ein Bence-Jones-Plasmocytom, ein IgD-Paraprotein konnte sogar nur einmal nachgewiesen werden. Die Aufteilung nach der Art der Leichtkette ergab 59% Kappa- und 41% Lambda-Plasmocytome.

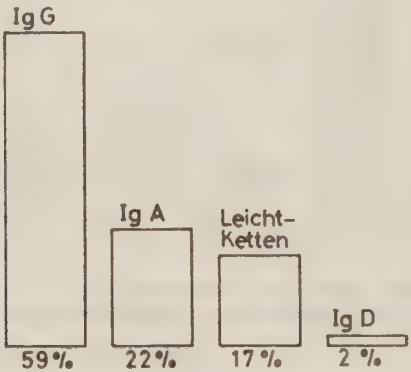


Abb. 40: Verteilung der Paraproteinklassen unter 59 Patienten mit Plasmocytom.

In fünf Fällen gelang der Paraproteinnachweis erst nach der Diagnosestellung, andererseits bestand in fünf Fällen die Paraproteinämie längere Zeit, bevor das Plasmocytom diagnostiziert werden konnte (siehe Abb. 41).

Anhand von drei Fallgeschichten soll exemplarisch gezeigt werden, wie stark das Auftreten einzelner Symptome und der Nachweis objektiver Befunde zeitlich auseinanderklaffen können. Gleichzeitig veranschaulichen sie die große Variationsbreite im klinischen Verlauf multipler Myelome.

Fall I: Bei der damals 69jährigen Patientin, die wegen allgemeiner Schwäche im Oktober 1970 stationär eingewiesen wurde, fanden sich eine BSG-Erhöhung und ein teilaplastisches Syndrom (Hbg: 10,Ig/100ml, Leukocyten: 2600/cmm, Thrombocyten im Normbereich). Ferner konnte ein Paraprotein (IgG Typ Lambda) entdeckt werden. Eine Sternalpunktion ergab damals keinen Anhalt für eine Plasmazellvermehrung, auch konnten keine röntgenologischen Veränderungen nachgewiesen werden. In der Folge wurde die Patientin bis zum Jahre 1974 regelmäßig überwacht, ohne daß sich im Befinden oder laborchemisch Veränderungen gezeigt hätten, die die Diagnose Plasmocytom ermöglicht hätten. Danach entzog sich die Frau weiteren Untersuchungen und kam erst im Februar 1981 wieder in stationäre Behandlung, als sich ihr Zustand verschlechtert hatte. Aufnahmegrund waren starke Schmerzen infolge einer pathologischen Claviculafraktur, ferner heftiges Nasenbluten. Der Hgb-Wert bei Aufnahme lag bei 2,3 g/100ml, die Leukocyten bei 2900/cmm, die Thrombocyten bei 43000/cmm. Die erneut durchgeführte Sternalpunktion ergab jetzt einen Plasmazellanteil von 90%, auffallend war die starke Pleomorphie der Zellen. Eine zytostatische Therapie wurde aufgrund der erheblichen Panzytopenie nur einmal durchgeführt, die weitere Behandlung war nur noch symptomatisch in Form einer palliativen Strahlentherapie und Transfusionen. Nur 11 Monate nach der endgültigen Diagnosestellung verstarb die Patientin nach intrapulmonaler Blutung.

Fall 2: Die 36jährige Frau klagte seit Juni 1982 über Rückenschmerzen, kurz darauf stellten sich Appetitlosigkeit, starker Durst und Obstipation ein. Drei Wochen später wurde sie mit einer lebensbedrohlichen hypercalcämischen Krise (Calcium: 7,02 mval/l) stationär aufgenommen. Zu diesem Zeitpunkt konnten folgende pathologische Laborbefunde erhoben werden: BSG: 38/80 mm n.W., Kreatinin: 3,3 mg/100 ml, Ery: 3,37 Mill/cmm. Bei stark erniedrigten Immunglobulinen im Serum gelang zu diesem Zeitpunkt nicht der Nachweis eines Paraproteins. Die Diagnose stützte sich auf die Vermehrung atypischer Plasmazellen im Knochenmark und kleinfleckige Osteolysen in Rippen und beiden Scapulae, die auf der Routine-Thorax-Aufnahme aufgefallen waren. Nach symptomatischer Behandlung der Hypercalcämie und Einleitung einer zytostatischen Therapie mit Melphalan und Prednison besserten sich sowohl das subjektive Befinden als auch die meisten Laborparameter. Ein Paraprotein (Bence-Jones Typ Kappa) konnte erst ein Jahr nach der Diagnosestellung nachgewiesen werden. Im August 1983 verschlechterte sich das Befinden der Patientin erneut, drei Monate später traten hypercalcämische Krisen auf, die durch die Gabe von Zytostatika, Cortison und Infusionen nicht mehr zu beherrschen waren. Der Tod trat durch Lungenödem bei foudroyant verlaufendem Nierenversagen ein.

Fall 3: Im Mai 1975 klagte der damals 60jährige Mann über Schmerzen in der linken Hüfte, wo er einen walnußgroßen Tumor tastete. Dieser dem Beckenknochen aufsitzende Tumor wurde entfernt, histologisch ließ er sich als unreifes Plasmocytom einordnen. Zu diesem Zeitpunkt konnten weder ein Paraprotein noch Osteolysen, auch keine Plasmazellvermehrung im Sternalpunktat festgestellt werden, jedoch war die BSG mit 62/91 mm n.W. erhöht, und in der Elektrophorese zeigte sich eine schmalbasige Gamma-Globulinvermehrung. Der Patient wurde von da an zytostatisch behandelt, sprach zunächst gut, später immer weniger auf die Therapie an. Ein Paraprotein (IgG Typ Kappa) wurde erst im Juli 1978 nachgewiesen. Nachdem der Patient multiple Frakturen erlitten hatte, verstarb er im Juli 1980 durch Rechtsherzversagen bei Bronchopneumonie. Bemerkenswerterweise gelang bei ihm auch im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung nie der Nachweis einer Plasmazellvermehrung im Sternalpunktat.

Die große Variationsbreite in bezug auf den Zeitpunkt des Paraproteinnachweises sei durch folgende Graphik veranschaulicht:

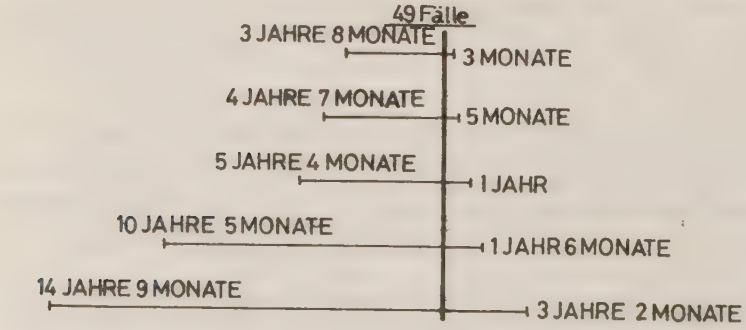


Abb. 41: Zeitpunkt des Paraproteinnachweises bei 59 Plasmocytompatienten

7. Korrelation zwischen Paraproteintyp und morphologischem Reifegrad sowie Überlebenszeit

Eine besondere Häufung eines bestimmten morphologischen Typs unter Plasmocytomen einer Immunglobulinklasse oder eines Leichtkettentyps ließ sich nicht feststellen. Von den IgG-Plasmocytomen konnten 40% (14 Fälle) den unreifzelligen Myelomen zugeordnet werden. Die übrigen 9 waren reifzellige, 11 gemischtzellige, eins morphologisch nicht einzuordnen. Die 13 IgA-Myelome ließen sich nach dem Reifegrad in zwei reifzellige, sieben gemischtzellige und drei unreifzellige einordnen, eins war morphologisch nicht einzuordnen. Die zehn Bence-Jones-Myelome gliederten sich auf in zwei reifzellige, vier gemischtzellige und vier unreifzellige.

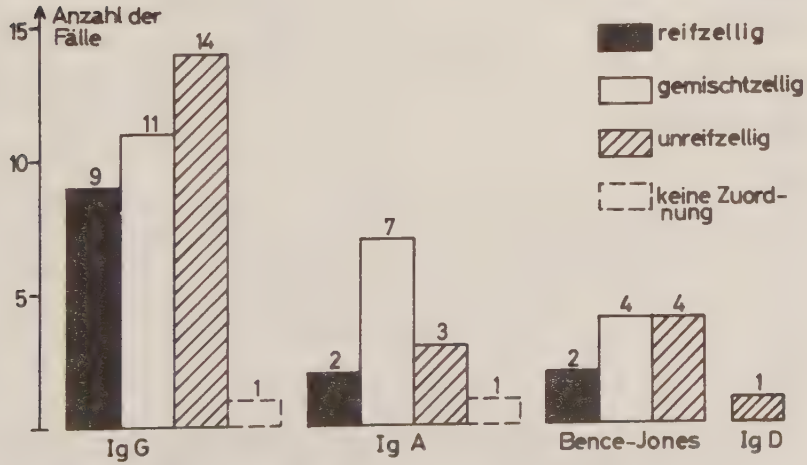


Abb. 42: Korrelation zwischen Paraproteintyp und morphologischem Typ für 59 Patienten

Während sich die Kurven der Überlebensraten und die medianen Überlebenszeiten für IgA-Plasmacytome (34 Monate) und Leichtkettenmyelome (36,5 Monate) nur wenig unterschieden, lag die mediane Überlebenszeit für IgG-Plasmocytome bei nur 16 Monaten. Die Unterschiede in der medianen Überlebenszeit sind statistisch signifikant (p=0,05, Abb. 43).

Bei der Aufschlüsselung nach der Art der Leichtkette ergab sich für die 35 Plasmocytome vom Kappa-Typ eine mediane Überlebenszeit von 24 Monaten. Die 23 Lambda-Myelome zeigten demgegenüber eine mediane Überlebenszeit von nur 17 Monaten. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Abb. 44).

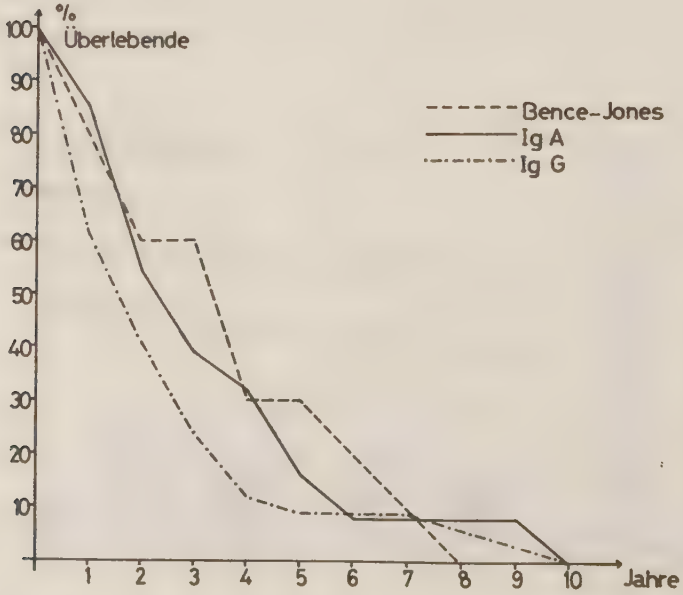


Abb. 43: Überlebensrate in Abhängigkeit von der Art des Paraproteins

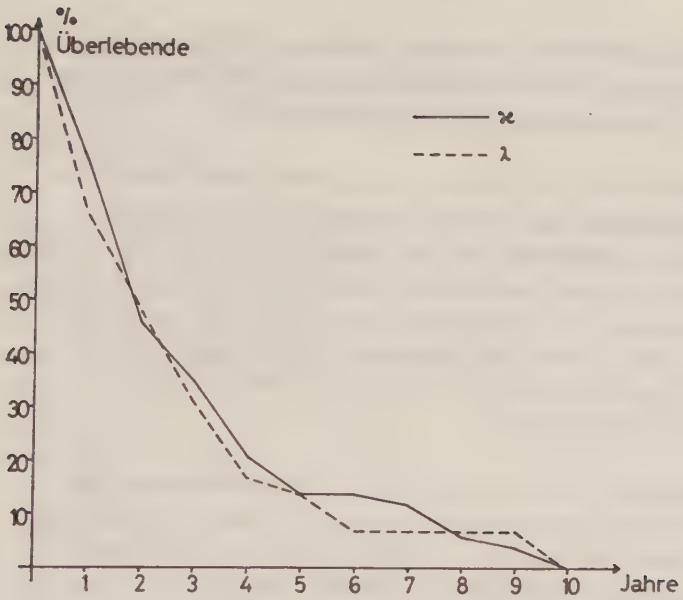


Abb. 44: Überlebensrate in Abhängigkeit vom Leichtkettentyp

Die Produktion eines monoclonalen Immunglobulins geht in der Regel einher mit einer verminderten Produktion der übrigen Immunglobuline. Das ließ sich auch in dieser Untersuchung zeigen. Bei Diagnosestellung hatten bereits 34 von 48 Patienten ein Antikörper-Mangel-Syndrom.

3. Einteilung der Plasmocytome entsprechend dem klinischen Stadium nach DURIE und SALMON und Korrelation zum morphologischen Typ und zur Überlebenszeit

linische Stadieneinteilungen dienen dazu, die individuelle rognose möglichst gut einschätzen zu können und dementsprehend die Therapie auszurichten. Auch für das multiple

Myelom gibt es klinische "Staging"-Systeme, wobei die Stadieneinteilung nach DURIE und SALMON am meisten Verbreitung gefunden hat. Sie wurde unter II.4 vorgestellt.

Die 48 Sektionsfälle, bei denen die ausführlichen Daten eine genaue Stadieneinteilung zum Diagnosezeitpunkt erlaubten, waren wie folgt zuzuordnen: 10 Patienten (20%) befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Stadium KS I, 15 Fälle (32%) im Stadium KS II. Bei einer großen Zahl von Patienten war die Erkrankung schon bei Diagnosestellung weit fortgeschritten: 23 Patienten (48%) waren von Anfang an dem Stadium KS III zuzurechnen.

Aus der folgenden Tabelle geht hervor, welchem morphologischen Reifegrad die Plasmocytome der drei klinischen Stadien zuzurechnen sind. Es wurden 46 Fälle erfaßt. Bei zwei Patienten (je einem im klinischen Stadium I und II) war keine morphologische Zuordnung möglich.

Tabelle 2: Korrelation zwischen klinischem Stadium und morphologischem Typ für 46 Plasmocytomfälle

	reifzellig	gemischtzellig	unreifzellig
Klin. Stadium I	3	6	0
Klin. Stadium II	2	5	7
Klin. Stadium III	5	8	10

Die Abbildungen 45 und 46 zeigen die Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom klinischen Stadium. Bei keinem Patienten im klinischen Stadium I und II war eine höhergradige Niereninsuffizienz vorhanden. Nur neun Patienten des klinischen Stadiums III waren der Untergruppe B zuzurechnen. Die gesondert dargestellten Kurvenverläufe für Patienten im Stadium KS III A und III B (Abb. 46) zeigen nur wenig Abweichungen vom Kurvenverlauf aller Patienten im Stadium III zusammengenommen. Auffällige Unterschiede ergaben sich hingegen bei der Berechnung der medianen Überlebenszeit. Diese

betrug für alle 23 Fälle des Stadiums KS III 11 Monate, für die Patienten der Untergruppe A lag sie bei 15 Monaten, für die Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sogar nur bei einem Monat.

Für die Patienten im Stadium KS II lag die mediane Überlebenszeit mit 24 Monaten deutlich höher, für die im Stadium KS I betrug sie 51 Monate. Der Unterschied im Verlauf der Kurven von Abbildung 45 war statistisch signifikant (p=0,02, Berechnung nach dem Kruskal-Wallis-Test).

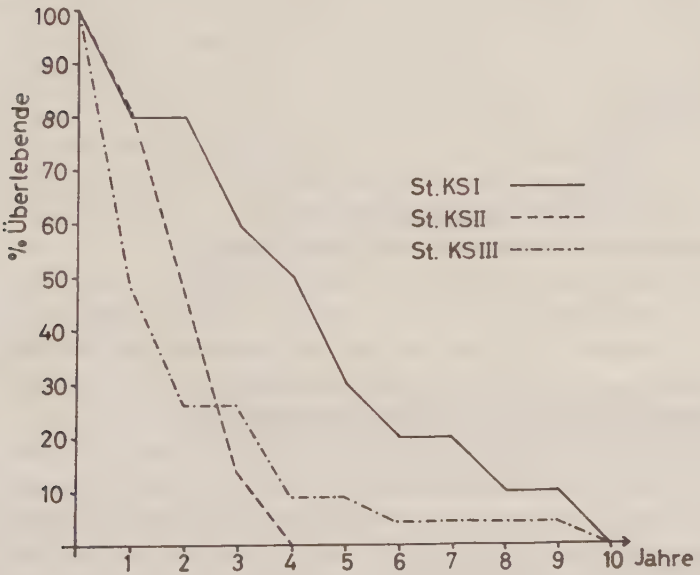


Abb. 45: Überlebensraten in Abhängigkeit vom klinischen Stadium (für 48 Patienten)

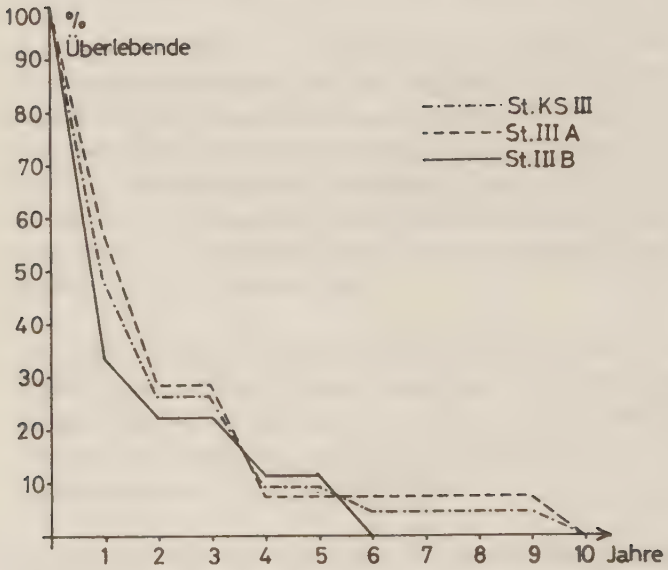


Abb. 46: Überlebensraten der Plasmocytompatienten im klinischen Stadium III, nach Untergruppen getrennt (A: Kreatinin < 2mg/100 ml, B: Kreatinin > 2mg/100 ml)

9. Therapeutische Gesichtspunkte

a) Klinischer Verlauf bei unbehandelten Patienten

Es fällt auf, daß von 59 Patienten, deren Krankheitsverlauf gut dokumentiert wurde, 12 überhaupt nicht und sechs weitere nur einmalig zytostatisch behandelt wurden, so daß die Frage nach der Wirksamkeit der Therapie lediglich für 41 Patienten beantwortet werden kann.

Von den sechs Patienten, die nur einmalig behandelt worden waren, verstarben vier wenige Tage darauf, zwei weitere konnten wegen einer ausgeprägten Panzytopenie kein zweites Mal behandelt werden.

Untersucht man die Fälle genauer, die nicht längerfristig behandelt wurden, so ist festzustellen, daß die meisten von ihnen, nämlich 12 der 18 Patienten, in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zur Aufnahme kamen (klinisches Stadium III). Vom morphologischen Gesichtspunkt überwogen mit acht Fällen die unreifzelligen Plasmocytome, sechs weitere waren gemischtzellig und nur vier konnten als reifzellig angesehen werden.

Es bleibt ferner festzuhalten, daß es sich meist tatsächlich um rasche Krankheitsverläufe und nicht nur um eine späte Diagnosestellung handelte, denn die Zeit zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung betrug in fast allen Fällen wenige Wochen, manchmal nur 14 Tage. Unter diesen Patienten befanden sich zwei mit einer Plasmazelleukämie und die Patientin mit dem einzigen IgD-Plasmocytom. Entsprechend betrug die mediane Überlebenszeit dieser 18 Patienten nur 1,5 Monate.

Neben Patienten mit raschem Krankheitsverlauf zählen zu dieser Gruppe vier hochbetagte Patienten, die zwischen 87 und 89 Jahre alt waren, als ihr multiples Myelom diagnostiziert wurde und denen keine zytostatische Therapie mehr zugemutet wurde. Eine dieser Patientinnen mit einem reifzelligen Plasmocytom im klinischen Stadium III lebte noch drei Jahre und fünf Monate mit ihrer Erkrankung, die keinerlei Progredienz zeigte. Sie verstarb dann an pulmocardialem Versagen bei Miliartuberkulose.

Lediglich zwei Patienten wurden nicht behandelt, weil das Stadium ihrer Erkrankung keine sofortige aggressive Chemotherapie erforderte. In einem Fall betraf dies einen 59jäh-

rigen Mann mit M. Parkinson, M. Bechterew und blutendem Magenulcus, bei dem zufällig das multiple Myelom im Stadium KS I entdeckt worden war. Er verstarb fünf Monate später an den Folgen seiner anderen Krankheiten (Lungenembolie bei Bettlägerigkeit). Außergewöhnlich ist die Fallgeschichte eines weiteren Patienten:

Der damals 71jährige Mann befand sich im November 1972 zur Abklärung eines Leberschadens in stationärer Behandlung. Dabei wurde zufällig das Plasmocytom entdeckt. In der Immunelektrophorese wurde ein IgG-Paraprotein vom Typ Kappa festgestellt, röntgenologisch war der Verdacht auf eine kleine Osteolyse des Schädels geäußert worden, im Sternalpunktat fand sich eine geringe Vermehrung gut ausdifferenzierter Plasmazellen. Da ein klinisches Stadium I vorlag, wurde der weitere Verlauf abgewartet. Es sollte erst bei einer Progredienz mit einer zytostatischen Therapie begonnen werden. Bis zuletzt wurden in mehrmonatigen Abständen Kontrolluntersuchungen vorgenommen, ohne daß sich ein Fortschreiten der Erkrankung erkennen ließ. Sieben Jahre nach der Diagnose seines Plasmocytoms erkrankte der Patient an einer Streptokokkenmeningitis und verstarb plötzlich an einer Lungenembolie. Bei der Autopsie waren nur mikroskopische Knochenveränderungen durch das Plasmocytom in allen untersuchten Arealen festzustellen.

b) Klinischer Verlauf bei den zytostatisch behandelten Patienten

Im Gegensatz zu der schlechten Prognose der Plasmocytompatienten, die nicht zytostatisch behandelt wurden, war der Verlauf bei den 41 Patienten, die über mindestens zwei Monate eine Chemotherapie bekamen, wesentlich günstiger. Hier lag die mediane Überlebenszeit bei 32 Monaten. Selbst bei Einbeziehung der sechs Patienten, die nur einmalig zytostatisch behandelt wurden, ergäbe sich noch eine mediane Überlebenszeit von 28 Monaten.

In der Regel erhielten Patienten im klinischen Stadium II und III sofort nach Diagnosestellung eine zytostatische Therapie. Patienten im Stadium KS I wurden nur dann behandelt, wenn sich ein rasches Fortschreiten der Erkrankung zeigte.

Bei sieben Patienten wurde nach der Diagnosestellung zunächst zwischen sieben und 15 Monaten zugewartet, bis sie eine Chemotherapie erhielten. Bei ihnen zeigte die Krankheit spontan nur eine langsame Progredienz, so daß dieses Verhalten gerechtfertigt erschien. Alle erreichten später eine Remission.

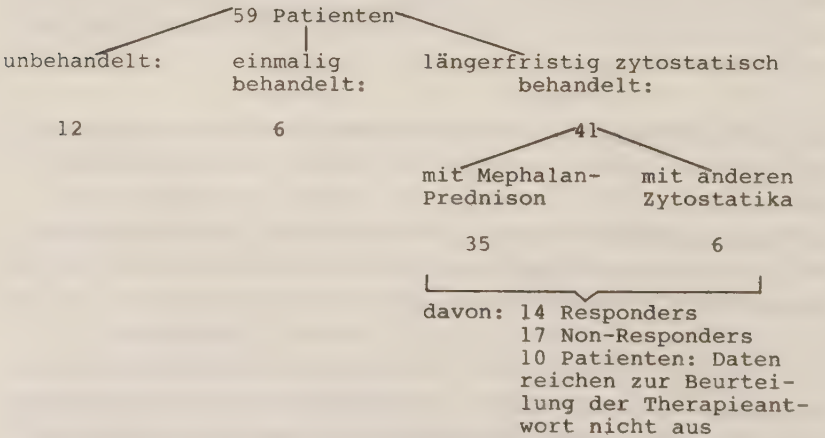
Die meisten, nämlich 35 der 41 Patienten, die über längere Zeit eine Chemotherapie erhalten hatten, wurden anfänglich mit Melphalan und Prednison (MP) behandelt. In aller Regel wurde dies in Form der hochdosierten Stoßtherapie (0,25 mg Melphalan/kg KG über vier Tage, 2 mg Prednison/kg KG x 4) in sechswöchentlichen Abständen verabreicht. Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz oder Leukopenie wurde meist die niedrigdosierte Dauertherapie mit 0,1 mg Melphalan/kg KG vorgezogen. Gelegentlich wurden auch die Abstände zwischen den Therapien variiert. In früheren Jahren (bis 1975) erhielten alle Patienten zusätzlich zu Melphalan und Prednison noch Procarbazin.

Nur sechs Patienten wurden von Anfang an mit anderen Therapieregimen behandelt: ein Patient erhielt Cyclophosphamid und Prednison, vier bekamen eine Kombinationstherapie mit Vincristin, Cyclophosphamid, Melphalan und Prednison (VCMP). Nur eine einzige Patientin wurde anfänglich mit einer adriamycinhaltigen Kombinationstherapie behandelt.

In Anwendung der unter II.5 erwähnten Remissionskriterien der Chronic Leukemia Myeloma Task Force erreichten insgesamt 14 der 41 längerfristig zytostatisch behandelten Patienten eine Remission, 17 waren als Non-Responders zu bezeichnen. Bei zehn weiteren Patienten war eine sichere Beurteilung des Therapieerfolgs aufgrund fehlender lückenloser Laborkontrollen nicht möglich, obwohl in mehreren Fällen der klinische Verlauf für eine Remission sprach.

Vergleicht man die Überlebenszeiten der Patienten, die eine Remission erreichten, mit derjenigen, die auf die zytostatische Therapie nicht deutlich angesprochen hatten, so sind erhebliche Unterschiede feststellbar. Für die "Non-Responders" ließ sich eine mediane Überlebenszeit von 24 Monaten berechnen mit einer Streubreite zwischen 3 und 68 Monaten. Sie lag deutlich über dem Wert für die unbehandelten Patienten. Die Überlebenszeit der "Responders" hingegen betrug zwischen 15 und 118 Monaten mit einem Medianwert von 39 Monaten. Die längste Überlebenszeit wurde von der unter III.3.b bereits erwähnten Patientin erreicht, die sich zwischenzeitlich 2 1/4 Jahre in kompletter Remission befand.

Die nachstehende Abbildung gibt einen Überblick über das therapeutische Vorgehen und die Therapieantwort bei 59 Patienten.



Mediane Überlebenszeit in Monaten:	Unbehandelte und 1x behandelte Patienten:	1,5
	Non-Responders:	24
	Responders:	39

Abb. 47: Darstellung der Therapiemaßnahmen und der Therapieantwort sowie ihres Einflusses auf die Prognose von 59 Plasmocytompatienten

Von den Patienten, die in eine Remission kamen, wurden zehn nicht mit einer remissionserhaltenden Therapie behandelt. Das betraf die Patienten, bei denen die deutlichsten Besserungen des subjektiven Befindens und der Laborparameter eingetreten waren. Bei ihnen beobachtete man z.T. einen monatelangen Stillstand der Erkrankung und später nur ein langsames Fortschreiten. Bei einer erneuten Progredienz kamen fünf der Patienten, die mit MP eine Remission erreicht hatten, mit der gleichen Medikation nochmals in eine, wenn auch kürzerwährende Remission.

16 der 41 zytostatisch behandelten Patienten wurden, nachdem die erste zytostatische Therapie nicht mehr wirksam war, noch nach einem zweiten Schema therapiert. Bei drei der Patienten, die ursprünglich kein Melphalan/Prednison (MP) erhalten hatten, war diese Kombination als Mittel der zweiten Wahl nicht wirksam. Von den 13 Patienten, die vorher MP bekommen hatten, erhielten als zweite Therapie sieben Vincristin, Cyclophosphamid, Melphalan, Prednison (VCMP), zwei eine adriamycinhaltige Kombination (Vincristin, Cyclophosphamid, Adriamycin, Prednison) und vier Cyclophosphamid und Prednison. Eine Remission wurde in keinem Fall nach Therapieumstellung auf ein zweites Schema erreicht, jedoch konnte bei neun Patienten ein vorübergehender Stillstand der Erkrankung beobachtet werden.

Fünf Patienten wurden zuletzt noch mit einem dritten zytostatischen Regime behandelt. Dabei konnte bei einer Patientin, die anfänglich ein Jahr MP und später 1/2 Jahr Cyclophosphamid ohne überzeugenden Erfolg erhalten hatte (mit beiden wurde nur ein Stillstand, keine Remission erreicht), noch eine ein Jahr währende partielle Remission mit VCMP erzielt werden. Die Patientin verstarb fünf Jahre und acht Monate nach der Diagnosestellung in der Urämie bei Plasmocytomschrumpfnieren.

10. Sonderfälle

a) Zwei Fälle von Plasmazelleukämie

Unter den 64 untersuchten Plasmocytomfällen befanden sich zwei, bei denen der Plasmazellanteil im peripheren Blut mehr als 20% betrug, sogenannte Plasmazelleukämien. Beide Fälle zeichneten sich durch einen raschen, therapeutisch nicht beeinflußbaren Verlauf aus, was als typisch für diese seltene Verlaufsform des multiplen Myeloms gilt. Sie seien daher im folgenden ausführlich dargestellt:

Fall 1: Bei der damals 77jährigen Patientin waren drei Wochen vor der stationären Aufnahme starke Rückenschmerzen aufgetreten. Ein vom Hausarzt angefertigtes Blutbild ergab eine Leukocytose von 37 300/cmm, 50% der Zellen wurden als lymphatische Zellen angesehen. Daraufhin erfolgte die Einweisung ins Krankenhaus Moabit. Bei der Aufnahmeuntersuchung bestand eine klopfschmerzhafte LWS, womit röntgenologisch Kompressionsfrakturen des LWK I und III korrelierten, ferner waren multiple Osteolysen im Bereich des gesamten Skelettsystems festzustellen. Folgende Laborparameter waren pathologisch verändert: die BSG (140/149 mm n.W.), der Hbg-Gehalt (II,I g/dl), das Kreatinin (4,0 mg/100 ml), das Serum-Calcium (3,09 mmol/l), die Elektrophorese (Gamma-Globuline: 58,7 rel%), das Gesamt-Eiweiß (13,4 g/100 ml). In der Immunelektrophorese konnte ein IgG vom Typ Kappa nachgewiesen werden, bei der quantitativen Bestimmung des IgG nach dem Prinzip der radialen Immundiffusion war der Wert mit 9,9 g/100 ml stark erhöht. Der Plasmazellanteil im Sternalpunktat betrug nahezu 100%, die Zellen waren sehr pleomorph und durch einen großen Nucleolus charakterisiert. Sie waren identisch mit den Zellen im peripheren Blutbild, die ursprünglich als lymphatische Zellen angesehen worden waren. Bevor eine kausale Therapie eingeleitet werden konnte, verstarb die Patientin 13 Tage nach der Einweisung am Rechtsherzversagen bei Bronchopneumonie.

Fall 2: Diese Patientin war bei Diagnosestellung erst 52 Jahre alt und hatte bis dahin 23 Jahre lang ihren Beruf als Röntgen-MTA ausgeübt. Im Dezember 1978 fielen anläßlich einer Routine-Untersuchung eine BSG-Erhöhung und BB-Veränderungen auf (bei normaler Leukocytenzahl lag der Lymphocytenanteil bei ca. 70%, zusätzlich waren 13% Plasmazellen gesehen worden). Das Sternalpunktat zeigte eine geringe Vermehrung kleiner, atypischer Zellen, deren Einordnung schwerfiel. Sie imponierten wie Lymphocyten oder lymphoide Plasmazellen. Ein Paraprotein war zu diesem Zeitpunkt nicht nachweisbar, ebensowenig röntgenologische Veränderungen. Unter der Annahme, daß ein niedrig malignes Non-Hodgkin-Lymphom

vom Typ des Immunocytoms vorläge, wurde eine zytostatische Therapie mit Chorambucil und Prednison nach dem Knospe-Schema begonnen. Darunter verschlechterte sich das Blutbild. Fünf Monate später ließ sich erstmalig ein Leichtkettenparaprotein (Bence-Jones Typ Kappa) nachweisen. Daraufhin wurde die Sternalpunktion wiederholt. Das Bild hatte sich verändert, es war nun zu über 90% von unterschiedlich großen Zellen geprägt, deren Einordnung als unreife Plasmazellen jetzt möglich war. Es wurde daraufhin erneut das Blutbild bei Diagnosestellung begutachtet. Im Vergleich ließen sich jetzt die Zellen, die ursprünglich als Lymphocyten angesehen worden waren, leicht als unreife Plasmazellen mit geringem Zelldurchmesser einordnen. Die Patientin erhielt eine Therapie mit Melphalan und Prednison, die nach sieben Tagen wegen weiterer Verschlechterung des Blutbildes abgebrochen werden mußte (Hgb: 3,3 g/100 ml, Leukocyten 3400/cmm, Thrombocyten 12 000/cmm. Es traten Spontanfrakturen mehrerer Wirbelkörper und eine Niereninsuffizienz hinzu. Anfang Juli 1979 verstarb die Frau an pulmocardialem Versagen bei Bronchopneumonie.

b) Übergang eines Plasmocytoms in eine akute Leukämie

In einem einzigen Fall war der Übergang eines Plasmocytoms in eine akute Leukämie zu beobachten:

Im März 1974 erlitt der damals 51jährige Patient bei einer Hebebewegung eine Spontanfraktur des 7. BWK. Die damaligen Untersuchungen ergaben ein unauffälliges Blutbild, im Sternalpunktat lag der Plasmazellanteil bei nur 10%, es ließ sich aber ein Paraprotein nachweisen (IgG Typ Kappa). Erst als im Jahr darauf Osteolysen im Schädel und Becken erkennbar waren, riet man dem Patienten zu einer Therapie mit Melphalan, Procarbazin und Prednison, die bei guter Verträglichkeit bis zum Mai 1976 durchgeführt wurde. Wegen der dadurch bedingten deutlichen Besserung von pathologischen Laborparametern war anschließend eine Therapiepause bis zum Februar 1978 möglich. Zu diesem Zeitpunkt stieg das Paraprotein bei subjektiver Beschwerdefreiheit wieder an, so daß die zytostatische Therapie erneut aufgenommen und über 15 Monate fortgesetzt wurde. Der Patient kam ein zweites Mal in eine Remission von halbjähriger Dauer. Ab Oktober 1979 begann sich sein Allgemeinzustand zu verschlechtern. Er klagte über leichte Knochenschmerzen, auch die Laborwerte verschlechterten sich. Röntgenologisch nahmen die feinflekkigen Osteolysen besonders in der BWS zu. Zum Jahreswechsel erlitt der Patient ein komplettes Querschnittssyndrom durch eine Kompressionsfraktur des II. BWK. Durch die Kombination von Strahlen- und Chemotherapie mit einer intensiven krankengymnastischen Betreuung waren die Symptome so weit rückläufig, daß er fünf Monate später, an Krücken gehend, das Krankenhaus wieder verlassen konnte. Das Leiden war weiter-

hin progredient, an vielen Stellen traten schmerzhafte Osteolysen auf, die mehrfache Strahlenbehandlungen nach sich zogen (an sechs verschiedenen Skelettarealen). Im März 1983 wurde histologisch ein Plasmocytomherd im linken Unterkiefer bei einer Zahnbehandlung gesichert. Ab Mai 1983 fiel eine zunehmende Thrombopenie auf von zunächst 76 000/cmm, später fielen auch die Leukocyten ab (Thrombocyten im Juni: 37 000/cmm, Leukocyten 2100/cmm). Im Juli ließ sich der Patient wegen seines schlechten Allgemeinzustandes aufnehmen. Im Gegensatz zu den zahlreichen früheren Sternalpunktaten, die nur eine maximal 15%ige Infiltration mit reifen Plasmazellen gezeigt hatten, ergab die neuerliche Sternalpunktion ausschließlich Plasmazellen, die nur eine angedeutete Radspeichenstruktur erkennen ließen (siehe Abb. 48).

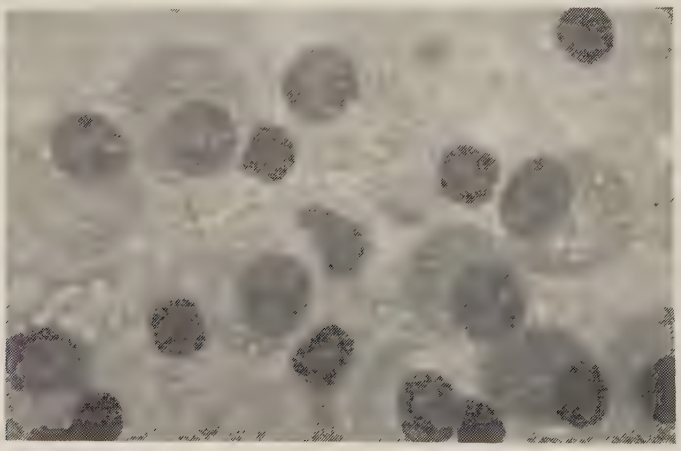


Abb. 48: Sternalpunktat vom 6.7.1983 mit 100% Plasmazellen (Pappenheim-Färbung, 100er Objektiv). Angedeutete Radspeichenstruktur der Kerne und teilweise fragiles Zytoplasma.

Auch nach der Therapieumstellung auf eine adriamycinhaltige Kombinationstherapie (VCAP) trat keine Besserung auf. Nach der therapiebedingten Aplasie stieg Anfang August die Leukocytenzahl auf 8200/cmm an, davon waren 57% Monocyten, 11% Blasten. Die peripheren Thrombocyten waren auf 16 000/cmm abgefallen. Es lag somit eine akute monocytäre Leukämie vor. Bei dem schlechten Allgemeinzustand des Patienten mit ausgeprägter hämorrhagischer Diathese wurde auf eine neuerliche Sternalpunktion zur morphologischen Sicherung verzichtet. Am 18.8.1983 verstarb der Patient, neun Jahre und fünf Monate nach der Diagnose seines Plasmocytoms,

an pulmo-cardialem Versagen bei leukämischer Lungeninfiltration. Autoptisch ließen sich neben ausgedehnten monocytären Infiltraten vieler Organe nur noch wenige Plasmocytomherde im Knochen nachweisen.

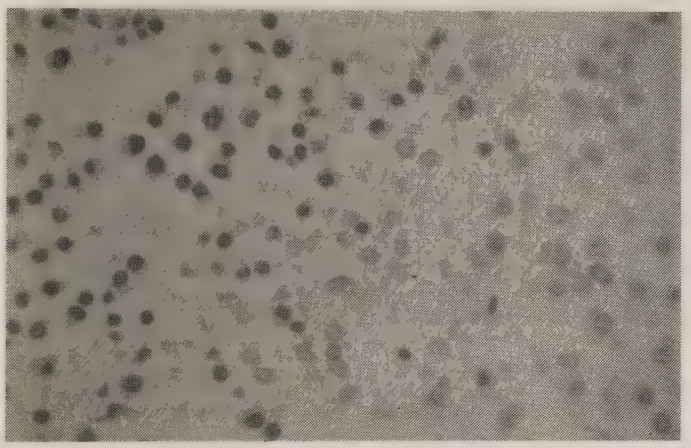


Abb. 49: Knochenmarksektionsschnitt vom gleichen Patienten wie Abb. 48, der am 18.8.1983 verstarb (S 439/83, Giemsa-Färbung, 40er Objektiv). Man erkennt links im Bild nahezu ausschließlich reife Plasmazellen, während rechts Monocyten vorherrschen.

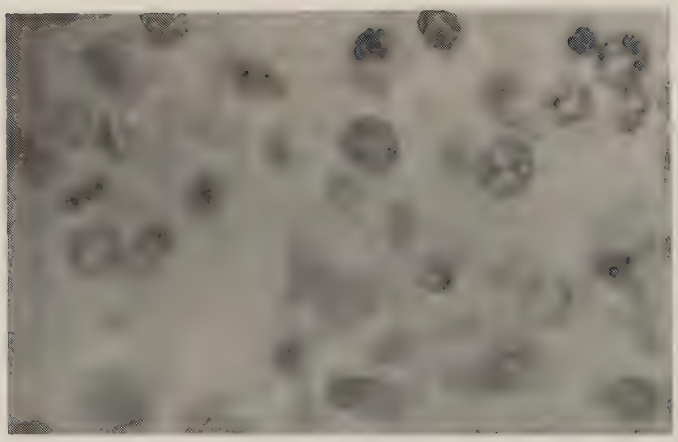
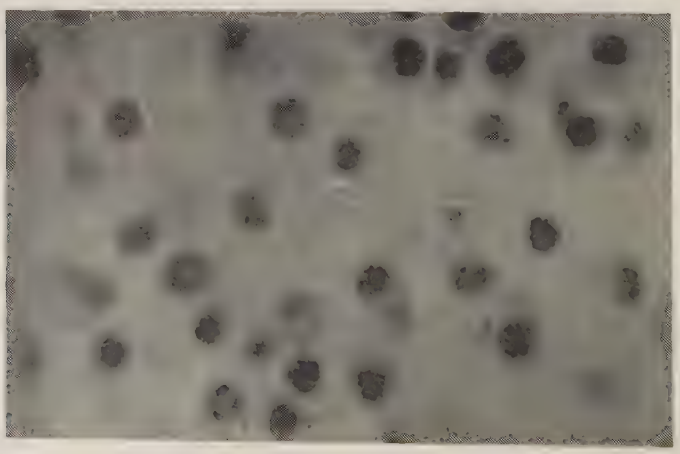


Abb. 50 und 51 stellen ausschnittweise Vergrösserungen der Abbildung 49 dar, oben: monocytäres, unten: plasmazelluläres Infiltrat (100er Objektiv).



11. Häufigkeit und Bedeutung weiterer Obduktionsbefunde

a) Nierenveränderungen

Das multiple Myelom bedingt sekundäre pathologisch-anatomische Veränderungen, die bekanntlich in erster Linie die Nieren betreffen. Niedermolekulare Immunglobulinbestandteile können glomerulär filtriert und auch tubulär rückresorbiert werden. Bei progredienten Nierenschädigungen werden sie zunehmend ausgeschieden und bilden dann oft hyaline Zylinder in den dilatierten Tubuli, deren Epithelzellen atrophieren.

Eine solche Eiweißnephrose fand sich in 25 der 54 Obduktionsfälle, wobei das Ausmaß unterschiedlich war. Die Veränderungen reichten von vereinzelten hyalinen Zylindern bis zu einer exzessiven Eiweißablagerung in den Tubuli mit Tubulusnekrosen, Eiweißexsudation ins Interstitium und entzündlicher Begleitreaktion im Sinne einer "Plasmocytomniere". Die Aufschlüsselung der Fälle mit autoptisch nachgewiesener Eiweißnephrose nach dem Paraproteintyp zeigte folgendes Ergebnis: 14 waren IgG-Plasmocytome, vier IgA-Myelome und sechs Bence-Jones-Myelome. Das einzige IgD-Plasmocytom zählte ebenfalls dazu. Die Verteilung nach der Art der Leichtkette wies 10 Lambda- und 15 Kappa-Plasmocytome auf. Während leichtere Veränderungen im Sinne einer Eiweißnephrose klinisch in der Regel unbemerkt blieben, weil sie zu keinem Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Blut führten, bestand in allen neun Fällen mit schwerer Eiweißnephrose eine deutliche Niereninsuffizienz.

In sechs Fällen war autoptisch neben der Eiweißnephrose auch eine Nephrocalcinose gegeben, in vier weiteren Fällen war diese die einzige pathologisch-anatomische Veränderung an der Niere. Zu Lebzeiten waren bei allen Patienten mäßig bis stark erhöhte Calciumspiegel im Serum festgestellt worden, fünf waren wegen eines Hypercalcämiesyndroms intensiv behandelt worden.

Bei einer Patientin hatten die plasmocytombedingten Nierenveränderungen zu einer deutlichen Schrumpfung des Parenchyms und z.T. kleincystischer Umwandlung des Organs geführt. Bemerkenswert ist, daß diese Patientin bereits zwei Jahre vor der Diagnose ihres Plasmocytoms mittels Sternalpunktion und Immunelektrophorese ein akutes Nierenversagen durchgemacht hatte, welches retrospektiv wohl als Erstmanifestation der Erkrankung angesehen werden muß.

b) Amyloidose

Amyloidablagerungen in einzelnen Organen, wie sie ebenfalls beim Plasmocytom beschrieben werden, wurden lediglich in zwei der 64 Fälle gefunden. Eine Patientin hatte eine histologisch nachweisbare Nierenamyloidose, die übrigen Organe waren frei von Amyloid.

Der zweite Fall war durch ausgedehnte Paramyloidablagerungen in vielen Organen charakterisiert:

Im Sommer 1972 wurde der damals 72jährige Patient zur Abklärung einer Anämie stationär eingewiesen. Die Sternalpunktion zeigte eine Plasmazellvermehrung, im Urin - nicht im Serum - gelang der Paraproteinnachweis (Bence-Jones Typ Kappa). Erst als die Erkrankung progredient war, begann man mit der Melphalan-Prednison-Therapie, die zweimal eine monatelange Remission bewirkte. Die letzte Behandlung erfolgte im April 1977. Anfang 1978 mußte eine transurethrale Resektion eines Prostataadenoms durchgeführt werden, kurz darauf wurde der Patient erneut aufgenommen, diesmal mit einer biventrikulären Herzinsuffizienz, die fortan im Vordergrund der Beschwerden und der therapeutischen Bemühungen stand und zu häufigen Krankenhausbehandlungen führte. Im Februar 1979 entwickelte der Patient ein akutes Abdomen mit Kreislaufschock und verstarb. Bei der Sektion war das reifzellige Plasmocytom in allen Knochenabschnitten zu bestätigen und eine Paramyloidose mit Schwerpunkt in den Gefäßwänden und im Parenchym von: Myocard, Niere, Lunge, Schilddrüse und Milz nachweisbar. Neben den Veränderungen im Bereich der Koronargefäße war die Paramyloidose der Darmwandgefäße besonders ausgeprägt, die über eine Zirkulationsstörung im Sigma zu einer konsekutiven eitrigen Entzündung der Darmwand und zur Peritonitis geführt hatte.

Die Abbildungen 52 und 53 zeigen die besonders in den Gefäßwänden ausgeprägte Paramyloidose im Dünndarm des oben erwähnten Patienten.

Abb. 52 und 53: Paramyloidablagerungen im Dünndarm (S 92/79, Kongorot-Färbung, 25er und 40er Objektiv).

c) Chronische Infekte, Steinleiden

Da aufgrund der Funktion normaler Immunglobuline bei der Infektabwehr ein Zusammenhang zwischen chronischer Antigenstimulation durch chronische Infekte und der späteren Entwicklung eines Plasmocytoms postuliert wurde (ISOBE u. OSSERMANN, 1971, LUDWIG, 1982), war es von Interesse, wie häufig in der untersuchten Population chronische Infekte nachzuweisen waren. Auch die Häufigkeit einer Cholecysto- oder Nephrolithiasis wurde beachtet, da Steinleiden in vielen Fällen der Entwicklung von Infektionen Vorschub leisten.

In drei Sektionsfällen konnten ältere, z.T. sehr ausgedehnte tuberkulöse Veränderungen nachgewiesen werden. Dabei handelte es sich einmal um eine Hals-Lymphknoten-Tuberkulose, zweimal um eine postprimäre Lungen-Tuberkulose. In drei weiteren Fällen war bei der Sektion eine floride Tuberkulose zu finden, jedoch hatten sich die Veränderungen hier jeweils nach Diagnosestellung des multiplen Myeloms entwickelt. Bei einer 89jährigen Frau lag eine Miliartuberkulose vor, ein Patient hatte im Gefolge der Zytostatikatherapie eine aktive, verkäsende Lymphknotentuberkulose entwickelt, bei einem weiteren Patienten war es zu einer Exacerbation einer alten Lungen-Tuberkulose gekommen.

An chronischen Infektionen ohne Steinleiden war ein Fall von Osteomyelitis zu verzeichnen, ferner eine chronische Cholecystitis und eine Pankreatitis.

In einem hohen Prozentsatz, nämlich bei 13 Patienten, konnten auptoptisch Gallensteine nachgewiesen werden. Diese Zahl erhöht sich noch durch sechs weitere Patienten, die vor der Diagnose ihres Plasmocytoms cholecystektomiert worden waren.

Nierensteine konnten autoptisch nur bei zwei Patienten gefunden werden, vier weitere Patienten hatten im Laufe ihres Lebens Nierensteine entwickelt, die jedoch spontan abgegangen oder operativ entfernt worden waren.

d) Zweitneoplasien

Außer dem unter III.10.b geschilderten Fall, bei dem autoptisch neben Plasmocytominfiltraten eine akute monocytäre Leukämie nachzuweisen war, lagen bei drei weiteren Patienten bei der Obduktion zwei Malignome vor: es handelte sich im ersten Fall um ein Nierenzellcarcinom, im zweiten Fall um das Rezidiv eines Sigmatumors, die jeweils auch als Todesursache anzusehen waren. Im dritten Fall hatte das Plasmocytom mit ausgeprägten extraossären Veränderungen zum Tod geführt. Das außerdem vorhandene Alveolarzellcarcinom war ein Zufallsbefund bei der Obduktion. Diese Patientin war ferner 8 Jahre vor ihrem Tod wegen eines Corpus-Carcinoms operiert worden.

Die Zahl der Patienten mit Zweitneoplasien erhöht sich auf acht, wenn man vier weitere Patienten hinzurechnet, die vor Entdeckung des multiplen Myeloms wegen eines anderen Malignoms erfolgreich operiert und z.T. auch bestrahlt worden waren. Dabei handelte es sich um jeweils ein Tonsillen-, ein Cervix- und ein Prostata-Carcinom. Bei einer vierten Patientin, bei der autoptisch das extramedulläre Schilddrüsenplasmocytom diagnostiziert worden war, waren mehrere Jahre vorher eine Ablatio mammae beidseits wegen eines Mammacarcinoms und unmittelbar vor ihrem Tod eine Magenresektion wegen eines anaplastischen Antrum-Carcinoms durchgeführt worden.

In einem Fall konnten bei der Obduktion multiple, partiell invasiv wachsende Ileumcarcinoide festgestellt werden.

12. Todesursachenstatistik

Während bei 8 der 64 Patienten das Plasmocytom eindeutig nicht die Todesursache war, und bei weiteren acht Patienten die plasmocytombedingten Veränderungen in Zusammenhang mit anderen Grundleiden (z.B. hochgradige Anämie und koronare Herzkrankheit) den Tod herbeiführten, verstarben die meisten - 48 - Patienten an den Komplikationen im Gefolge ihres multiplen Myeloms.

In 25 Fällen lagen Infekte vor. 21x handelte es sich um eine bakteriell bedingte Bronchopneumonie, häufig in Verbindung mit einem Lungenödem, einmal um eine Pilzpneumonie. Je ein Fall einer abszedierenden Pyelonephritis und einer septisch-eitrigen Myocarditis wurden beobachtet. In einem weiteren Fall war eine Miliar-Tuberkulose die Todesursache. Acht Patienten verstarben in der Urämie, wobei z.T. zusätzlich noch eine Bronchopneumonie vorlag. Die übrigen Todesfälle ereigneten sich infolge von Aspirationen bei schlechtem Allgemeinzustand, Lungenödem bei hochgradiger Anämie oder durch Kombination mehrerer Komplikationen (eitrige Bronchitis, Niereninsuffizienz, hochgradige Anämie bei hämorrhagischer Diathese).

Tabelle 3: Todesursache bei 64 Patienten mit Plasmocytom

Tod durch das Plasmocytom bedingt:		48 Fälle
davon:	Infekte	25 Fälle
	Urämie	8 Fälle
	Blutung	3 Fälle
	Sonstige	12 Fälle
Tod durch das Plasmocytom in Verbindung mit einer weiteren Grundkrankheit:		8 Fälle
Tod nicht durch das Plasmocytom bedingt:		8 Fälle

IV. DISKUSSION

1. Anmerkungen zur Inzidenz, Alters- und Geschlechtsverteilung sowie zur Ätiologie des multiplen Myeloms

Die Häufigkeit des multiplen Myeloms in der Bundesrepublik Deutschland wird von DÖRKEN/VOLLMER (1968) und LUDWIG (1982) mit 1,0 bis 1,7/10^5 Einwohner angegeben. Unter den Neoplasien ist es mit ca. 1% (CUTLER et al., 1975) eine seltene Erkrankung. KYLE und BAYRD (1976) schätzen, daß Plasmocytome ungefähr 10% der Neoplasien des blutbildenden Systems ausmachen. Die Zahlen der Moabiter Sektionsfälle liegen höher (1,45% aller Sektionsfälle, davon 3,3% unter den Neoplasien). Das ist darauf zurückzuführen, daß häufig Plasmocytompatienten von anderen Kliniken an die hämatologisch ausgerichtete Abteilung des Krankenhauses Moabit überwiesen wurden.

Es besteht bei allen Autoren Einigkeit darüber, daß das multiple Myelom eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist. Dabei lassen sich geographische Unterschiede feststellen. In einer französischen Studie (BELPOMME et al., 1978) lag der Gipfel der Erkrankungshäufigkeit zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, das mediane Erkrankungsalter betrug 63,5 Jahre für Frauen und 60,7 Jahre für Männer. LUDWIGs (1982) Zahlen für Österreich sind gleich, was den Gipfel der Erkrankungshäufigkeit angeht. Jedoch wurde von ihm der Median des Patientenalters zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit 68,9 Jahren angegeben. WALDENSTRÖM (1970) aus Schweden fand bei seinen 146 Patienten einen Erkrankungsgipfel zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr. Das höchste Lebensalter wurde von KYLE et al. (1969) für seine Patienten aus Olmsted County, Minnesota, angegeben: mit 37,4% war die Inzidenzrate bei den über 80jährigen am größten.

Die Gründe für solche Unterschiede können zum einen in der Bevölkerungsstruktur liegen, zum anderen dürfte auch die unterschiedliche Verfügbarkeit medizinisch-diagnostischer Einrichtungen eine Rolle spielen. Mit einem medianen Erkrankungsalter von 70 Jahren ist die Altersverteilung der Moabiter Patienten am ehesten mit der oben beschriebenen Gruppe der österreichischen Patienten vergleichbar, was sicherlich auf die ähnliche Altersstruktur der Bevölkerung und den vergleichbaren Standard der medizinischen Versorgung zurückzuführen ist.

In den meisten Studien liegt der Anteil der männlichen Plasmocytompatienten deutlich über dem der weiblichen Patienten (ATKINSON beschrieb 1937 eine Geschlechtsverteilung von 3:1, SNAPPER 1953 von 3:2, beide zitiert nach WALDENSTRÖM, 1970). Von den von KYLE/BAYRD (1976) untersuchten 869 Patienten waren 61% Männer. Die Geschlechtsverteilung der Moabiter Patienten betrug demgegenüber 1:2. Auch BELPOMME et al. (1978) und WALDENSTRÖM (1970) beobachteten ein Überwiegen weiblicher Patienten. Letzterer fand unter seinen bis 1968 untersuchten Patienten eine Geschlechtsverteilung von 3:4, wobei er dies mit dem größeren Anteil der älteren Frauen unter der Malmöer Bevölkerung erklärte. Das trifft für West-Berlin ebenfalls zu. Auch die meisten von LUDWIGs (1982) 134 Wiener Patienten waren Frauen. LUDWIG berechnete jedoch die altersspezifische Inzidenzrate pro 100 000 männliche und weibliche Einwohner. Diese lag für Männer etwas höher.

Zur Ätiologie des multiplen Myeloms ist nur wenig bekannt. Es wird vermutet, daß ionisierende Strahlung ein Risikofaktor für die Entstehung eines Plasmocytoms ist. Beispielsweise berichtete NISHIYAMA et al. (1973) in einer Studie über Atombombenopfer in Hiroshima und Nagasaki, daß bei Hiroshimaopfern, die einer Strahlung von mehr als 1 GY ausgesetzt waren, das multiple Myelom 4,9mal so häufig wie erwartet angetroffen wurde. Es gibt auch Berichte über ein gehäuftes Vorkommen der Erkrankung bei Personen, die beruflich

strahlenexponiert waren, wie z.B. Radiologen und andere Personen aus Heilberufen (LEWIS, 1963 und POHL, 1960). Jedoch sind nur wenige Fälle in der Literatur beschrieben. Der Nachweis eines kausalen Zusammenhanges dürfte bei der Seltenheit der Erkrankung auch schwer zu führen sein. Möglicherweise spielte bei der unter III.10.a erwähnten zweiten Patientin die berufliche Strahlenexposition auch eine Rolle bei der Entstehung der Erkrankung.

Tierexperimentelle Untersuchungen und Einzelbeobachtungen von Fällen führten zu der Annahme, daß eine chronische Antigenstimulation als krankheitsauslösend angesehen werden kann. Nach LUDWIG (1982) werden besonders häufig chronische Infektionen der Gallenblase, Osteomyelitiden, Pyelonephritiden und tuberkulöse Entzündungen mit Plasmazelldyskrasien in Verbindung gebracht. Unter 806 Fällen mit Plasmazelldyskrasie, in denen klinische und autoptische Daten vorlagen, fanden ISOBE und OSSERMANN (1971) mehr als 11% mit Cholecystitis bzw. mit Cholelithiasis. Von 62 nicht-neoplastischen Nebendiagnosen war dies mit Abstand die häufigste. ISOBE und OSSERMANN hielten den Prozentsatz im Vergleich zu unausgewählten Sektionsfällen für erhöht. Ihre Beobachtungen blieben nicht unwidersprochen. KAPADIA (1980) berichtete über 62 Sektionsfälle mit multiplem Myelom. Im Vergleich mit allen Sektionsfällen der Klinik (15% chronische Cholecystitis und Cholelithiasis) war der Anteil der Gallensteinträger unter den Plasmocytomen mit 10% niedriger. Unter den Moabiter Plasmocytompatienten war demgegenüber der Anteil mit knapp 30% außerordentlich hoch. Diese Frage wurde jedoch nicht weiter verfolgt.

2. Vergleich morphologischer Klassifizierungen des multiplen Myeloms

Anfang der 40er Jahre dieses Jahrhunderts, als sich die morphologische Knochenmarkdiagnostik vorwiegend auf

Paraffinschnitte stützte, herrschte die Meinung vor, daß das multiple Myelom außer von Plasmazellen noch von diversen anderen Zellen abgeleitet werden könne. ERF und HERBUT (beide 1946) beschrieben neben dem plasmocytischen noch den myelocytischen, den erythrocytischen, megakaryocytischen und lipoblastischen Typ des Myeloms.

BAYRD hingegen, der sich die Methode der diagnostischen Knochenmarkaspiration zu eigen gemacht hatte, erkannte, daß das multiple Myelom ausschließlich eine Wucherung von Plasmazellen ist, deren unterschiedliche Differenzierung das morphologische Bild sehr variabel gestaltet. Er war der erste, der schon im Jahre 1948, also noch einige Jahre vor Einführung der zytostatischen Therapie für Plasmocytome, eine Einteilung nach dem Reifegrad vornahm. Er beurteilte die Knochenmarkausstriche von 41 Patienten, bei denen zwischen 1939 - dem Zeitpunkt der ersten Sternalpunktion bei einem Plasmocytompatienten an der Mayo-Klinik - und Dezember 1945 Sternalpunktionen durchgeführt worden waren. Er unterschied 1. "alte" Plasmazellen mit kompaktem Chromatin und kleinem Kern, 2. Zellen eines Zwischenstadiums mit einem blasigen, weniger exzentrisch gelegenen Kern mit feiner Musterung und einem oder mehreren Nucleoli und 3. junge Formen mit einem großen, mittelständigen Kern und feiner Chromatinstruktur, meist mit Nucleolus. Von jedem Knochenmarkausstrich zählte er 100 Myelomzellen aus, die er den drei Reifegraden zurechnete. Anschließend ordnete er die Fälle in einer Reihe, entsprechend dem Verhältnis der drei Myelomzelltypen in einem Knochenmark. Die Skala reichte von Patienten mit ausschließlich reifen Plasmazellen bis zu solchen, in denen unreife und intermediäre Plasmazellen zusammen ca. 85% ausmachten. Je nach dem vorherrschenden Zelltyp teilte er innerhalb dieser Reihe die Patienten in drei Gruppen ein. Er fand eine direkte positive Korrelation zwischen Reifegrad und Überlebenszeit, die er vom Beginn der ersten Symptome an rechnete. Für die 10 Fälle mit dem größten Anteil unreifer Plasmazellen betrug die Überlebens-

zeit im Mittel 6,3 Monate, keiner überlebte länger als ein Jahr. Die sieben Fälle am anderen Ende der Skala mit 90% reifen Myelomzellen überlebten auch ohne Chemotherapie mindestens 24, längstens 88 Monate.

Auch ASTADI et al. (1953) gab nach dem zytologischen Bild drei unterschiedliche Typen von Plasmocytomen an. Er unterschied reife Myelome, Plasmoblastome und plasmocytäre Retikulosarkome.

JAFFÉ (1958) unterschied aufgrund der Histologie vier verschiedene Myelomarten: a) Plasmocytome mit vorherrschend kleinen, typisch aussehenden Plasmazellen, b) solche, in denen auch größere Zellen, oft mit Nucleolus vorkommen, c) Myelome, in denen viele Zellen mehrere Kerne haben, die größer sind als in a) und b) und d) Tumoren mit vorherrschend großen, oft mehrkernigen Zellen.

SNAPPER/KAHN beschrieben im Jahr 1964 aufgrund der Zytologie ebenfalls drei verschiedene Arten von Plasmazellen: reife Plasmazellen, die etwas unreiferen Proplasmocyten und die noch unreiferen Plasmoblasten. Ferner wiesen sie erstmalig auf die für Myelomzellen im Gegensatz zu entzündlichen Plasmazellen charakteristische Reifungsdissoziation zwischen Zytoplasma und Zellkern hin.

Eine elektronenmikroskopische Untersuchung von Myelomzellen stammt von MALDONADO et al. aus dem Jahre 1966. Hierin wird nur zwischen reifen und unreifen Myelomzellen unterschieden. Die unreifen wiederum werden unterteilt in Pro-Plasmocyten und anaplastische Myelomzellen (große Zellen mit einem großen, oft multilobulären Kern sowie hyperplastischem Nucleolus). MALDONADO beschrieb ferner sechs verschiedene Arten von endoplasmatischem Retikulum bei Plasmazellen.

Aufgrund elektronenmikroskopischer Knochenmarkuntersuchungen stellten GRAHAM und BERNIER im Jahre 1975 die Asynchronie

zwischen Kern- und Zytoplasmareife als das entscheidende Kriterium zur Unterscheidung zwischen reaktiven und neoplastischen Plasmazellen dar. Je nach Ausprägung der Chromatinstruktur des Kerns und des rauhen endoplasmatischen Retikulums könne zwischen leichter, mäßiger und erheblicher Asynchronie unterschieden werden.

ÖSBY (1978) unterschied aufgrund des zytologischen Bildes lediglich reife und unreife Plasmocytome.

Zu erwähnen sind weiterhin die Arbeiten von PASMANTIER und AZAR (1969) sowie KAPADIA (1980), die 57 bzw. 62 Sektionsfälle untersuchten. Beide Arbeitsgruppen unterschieden aufgrund der Sektionshistologie drei Arten von Myelomzellen: a) differenzierte (reife) Plasmazellen, b) intermediäre oder mäßig differenzierte Myelomzellen (Plasmoblasten) und c) undifferenzierte Plasmazellen mit beträchtlicher Pleomorphie und mehreren Nucleoli. AZAR und POTTER (1973) zählten zur Gruppe der differenzierten Plasmazellen noch die Sonderformen der lymphoiden und "flammenden" Plasmazellen. Letztere zeichnen sich durch eine intensive eosinophile Anfärbung an der Zellperipherie aus.

Neben den mehrfach erwähnten Arbeiten von WUTKE et al. stammt ein weiteres neues Klassifikationsschema multipler Myelome von der Arbeitsgruppe um BARTL und BURKHARDT (1982). Diese hatten zunächst ebenfalls drei Reifegrade bei 220 zum Diagnosezeitpunkt entnommenen Knochenzylindern postuliert. Da sich aber statistisch kein signifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten ihrer intermediären und unreifen Myelome ergab, beschränkten sie ihre Differenzierung zuletzt auf zwei Arten: das plasmocytische und plasmoblastische multiple Myelom, wobei sie neben der unterschiedlichen Morphologie noch Unterschiede im Wachstumsmuster, der Mitoserate und im Volumenprozentsatz an Plasmazellen zwischen beiden Gruppen beobachteten.

Andere neue, etwas komplizierte morphologische Klassifikationen stammen von REED und Mitarbeitern (1981) sowie von GREIPP/KYLE (1983). Erstere teilen die Myelomzellen unabhängig von ihrem Reifegrad in fünf Gruppen ein: einen Haupttyp, der sich nach dem Grad der Heteromorphie wiederum in drei Untergruppen aufteilen läßt, einen IgA-Typ, der sich durch pleomorphe multinucleäre, "flammende" Plasmazellen auszeichnet, ferner einen Zelltyp mit gelapptem Kern, einen lymphoiden Typ und einen pleomorphen Typ. GREIPP/KYLE hingegen beschreiben aufgrund von Kernreife und -größe sowie von Nucleolusgröße fünf Grade, ferner drei zytoplasmatische Reifegrade, je nach Farbe und Größe des Zytoplasmas und dem Vorhandensein einer perinucleären Aufhellung. Anschließend wird das Ausmaß der Plasmazellasynchronie bestimmt durch Subtraktion der zytoplasmatischen Reifegrade von den Kerngraden. Sie versuchen auf diese Weise Unterscheidungskriterien zwischen benigner Gammopathie, "smoldering myeloma" und offenem multiplen Myelom herauszufinden. Unter "smoldering myeloma" verstehen sie solche Fälle, die diagnostische Kriterien eines Plasmocytoms wie: Paraproteinämie und Plasmazellvermehrung im Knochenmark erfüllen, jedoch asymptomatisch sind, und für die ein über Jahre stabiler klinischer Verlauf auch ohne Chemotherapie charakteristisch ist.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß morphologische Einteilungen von Plasmocytomen nahezu ausschließlich nach dem Gesichtspunkt der Differenzierung vorgenommen werden. Die meisten Untersucher wählen eine Einteilung in drei Reifegrade, wobei zur Differenzierung z.T. mehr das Vorherrschen eines bestimmten Zelltyps, zum anderen eher das Ausmaß der Reifungsdissoziation der einzelnen Myelomzelle herangezogen wird. Viele der morphologischen Beschreibungen gleichen sich stark, obgleich die Nomenklatur oft uneinheitlich gebraucht wird (z.B. werden manchmal die sehr unreifen, von anderen Autoren wieder die Zellen intermediären Reifegrades Plasmoblasten genannt). Andere denkbare Klassifizierungen, z.B. nach der Art des Paraproteins, haben sich, von Einzel-

beobachtungen wie der Beschreibung eines gehäuften Vorkommens von "flammenden" Plasmazellen bei IgA-Plasmocytomen (WALDENSTRÖM, 1961, WESTERHAUSEN, 1978, REED, 1981) abgesehen, nicht durchgesetzt. Ein Zusammenhang zwischen Paraproteintyp und Morphologie wird von BRECHER (1964), FISHER und ZAWADZKI (1970), AZAR (1973) und CURTIS (1975) abgelehnt.

3. Zur Prognoserelevanz morphologischer Klassifizierungen

Erstaunlicherweise beschäftigte sich nur ein Teil der o.g. Untersucher, die Plasmocytome nach morphologischen Kriterien einteilten, mit der Frage nach der prognostischen Relevanz solcher Klassifizierungen. Dies taten neben BAYRD (1948) und ASTALDI et al. (1953), die von der prognostischen Relevanz morphologischer Reifegradeinteilungen überzeugt waren, z.B. PASMANTIER und AZAR (1969). Bei ihren 57 Sektionsfällen ermittelten sie die beste Prognose für die ganz unreifzelligen Plasmocytome, die zweitbeste für Patienten mit reifzelligem Myelom und die schlechteste für die Patienten mit einem Plasmocytom intermediären Reifegrades. Als mögliche Erklärung führten sie an, daß die Wahrscheinlichkeit der Entdifferenzierung eines Plasmocytoms umso größer sei, je länger die Erkrankung dauere.

Andere Autoren, wie BEER und M.A. (1954) sowie JAFFÉ (1958) erwähnten ebenfalls den positiven Zusammenhang zwischen dem Reifegrad des Plasmocytoms und der Überlebenszeit eines Patienten. Auch in dem 1976 erschienenen Buch von KYLE und BAYRD, in dem die Autoren auf ihre Erfahrungen mit inzwischen 869 Plasmocytompatienten zurückgreifen können, ist davon die Rede, daß sie Grund zu der Annahme eines solchen Zusammenhangs hätten. So hatten sie die Sternalpunktate aller ihrer Langzeitüberlebenden als reifzellig befundet.

Eine positive Korrelation zwischen Plasmocytomdifferenzierung und der Länge des Zeitintervalls zwischen Diagnose-

stellung und Tod fanden auch BARTL et al. (1982) bei ihren 220 Fällen. Erwähnt wurde bereits LUDWIG (1982), der die Prognoserelevanz der WUTKE'schen Klassifizierung für 85 eigene Fälle bestätigte.

Keine Korrelation zwischen Reifegrad und Überlebenszeit fand KAPADIA (1980) für seine Sektionsfälle. Von anderen Autoren, die allerdings die Methode ihrer Zelldifferenzierung meist nicht näher beschrieben (HAYES, 1952, SNAPPER, 1964, WALDENSTRÖM, 1970, ÖSBY, 1978) wurde ebenfalls ein solcher Zusammenhang bestritten.

Bei der Durchsicht der Literatur drängt sich der Eindruck auf, daß die Untersucher, die ein genaues System der Differenzierung erarbeiteten, die von ihnen verwandten Differenzierungskriterien mitteilten und ihre Ergebnisse mit Zahlenangaben veröffentlichten, meist eine direkte positive Korrelation zwischen Plasmocytomdifferenzierung und Prognose ermittelten (z.B. BAYRD, BARTL, LUDWIG, WUTKE). Die Ausnahme bildeten hier PASMANTIER und AZAR, die, obwohl sie ähnliche Einteilungen in drei Reifegrade wie andere Autoren beschrieben, zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen.

In diesem Zusammenhang ist die Arbeit von GRAHAM und BERNIER (1975) zu erwähnen. Hierin wird zwar keine Korrelation zwischen Reifegrad und Überlebenszeit hergestellt, dafür stellten die Untersucher eine Verknüpfung mit dem klinischen Stadium der Erkrankung her. Sie entwickelten dafür ein eigenes Punktesystem, bei dem sie 17 verschiedene klinische und Laborparameter zusammentrugen. Morphologisch beruhte ihre Einteilung, wie oben erwähnt, auf dem Grad der Asynchronie zwischen Myelomzellkern und -zytoplasma. Sie ermittelten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Grad der Asynchronie und der klinischen Ausdehnung der Erkrankung.

Obwohl also von einer Reihe von Untersuchern ein positiver Zusammenhang zwischen Plasmocytomdifferenzierung und Prognose angenommen wird, setzten sich morphologische Klassifikationen bei Plasmocytomen in der Praxis bislang nicht durch. Die Gründe für dieses Phänomen werden im folgenden noch zu untersuchen sein.

4. Eigene Erfahrungen bei der Anwendung der WUTKE'schen Klassifikation

Die Arbeit von WUTKE aus dem Jahre 1979 stellt die erste von mehreren neuen Arbeiten dar, die sich ausführlich mit der Differenzierung von Plasmocytomen beschäftigen, und die die Erkenntnisse von LENNERT et al. (1978) über die Entwicklung der lymphatischen Zellreihe berücksichtigen. Die Kriterien zur Unterscheidung unterschiedlicher morphologischer Typen werden ausführlich mit Abbildungen erläutert, und es wird ein Bezug zum klinischen Stadium und zur Prognose hergestellt. WUTKE et al. (1980) bezogen in der Folge neben dem klinischen Stadium nach DURIE und SALMON auch den morphologischen Reifegrad bei der Entscheidung über die Art der Therapie mit ein. Allerdings liegen darüber noch keine Ergebnisse vor.

Nach LENNERT et al. (1978) hat kein morphologisches Klassifikationsschema einen Selbstzweck, sondern muß klinisch relevant sein und sollte geschaffen werden, um Patienten zu helfen. WUTKE et al. (1978) hatten sich selbst die Aufgabe gestellt, anhand kombinierter zyto- und histomorphologischer Untersuchungen das multiple Myelom nach reproduzierbaren und prognoserelevanten Kriterien zu analysieren. Sie machten sich die Erkenntnisse von LENNERT et al. (1978) zunutze, die aufgrund morphologischer und immunologischer Untersuchungen die Entwicklungsreihe von der Stammzelle bis hin zum reifen B- und T-Lymphocyten aufgezeigt hatten. Plasmazellen sind

demnach als Abkömmlinge von B-Lymphocyten aufzufassen. Sie durchlaufen folgende Entwicklungsschritte:

Stammzelle B -Lymphocyt B-Immunoblast Plasmazelle

Abb. 54: Entwicklungsreihe der Plasmazelle nach LENNERT et al. (1978)

Die WUTKE'sche Klassifikation beruht auf diesen Erkenntnissen, wobei als Zwischenstufen zwischen B-Immunoblast und Plasmazelle noch Plasmoblast und Pro-Plasmocyt angenommen werden. Die Einteilung erfolgt nach der Dominanz des jeweiligen Zelltyps.

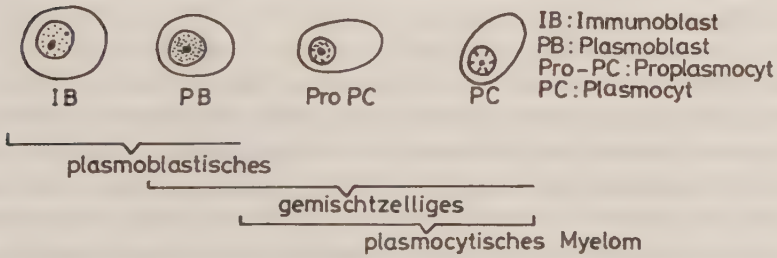


Abb. 55: Morphologische Klassifikation des multiplen Myeloms nach WUTKE, entsprechend der Häufigkeitsverteilung der Myelomzellen verschiedener Reifegrade

a) in bezug auf die Reproduzierbarkeit

Wie bereits erwähnt, erfolgte die Klassifizierung der Moabiter Sektionsfälle zunächst anhand der Sektionshistologie durch zwei Untersucher unabhängig voneinander. In der anschließenden gemeinsamen Diskussion ergab sich beim überwiegenden Teil (in 42 der 64 Fälle) sofortige Übereinstimmung. Die restlichen 22 Fälle wurden anschließend unter Hinzuziehung der früheren zytologischen und histologischen Befunde erneut diskutiert. Dabei war in weiteren 20 Fällen die Zuordnung zu einem der drei Reifegrade nach WUTKE möglich.

Materialbedingte Schwierigkeiten traten zum einen auf in Fällen, in denen eine stärkere Autolyse vorlag sowie in Fällen, in denen nur eine minimale Infiltration des Knochenmarks bestand. Die Schwierigkeiten waren jedoch nie so gravierend, daß sie eine Beurteilung unmöglich machten. In den Fällen mit nur geringem Plasmazellanteil im Knochenmark konnten zudem zusätzlich Knochenmarkausstriche hinzugezogen werden. Dabei handelte es sich ausnahmslos um reifzellige Myelome.

Während reifzellige und unreifzellige Plasmocytome in der Regel auch ohne größere Übung voneinander abgegrenzt werden konnten, erforderte die Abgrenzung einer Gruppe intermediären Reifegrades von den beiden anderen mehr Routine, die sich bei dieser Fallzahl allerdings erwerben ließ. Trotzdem gab es einige Fälle, in denen die endgültige Zuordnung zu einer Gruppe schwerfiel. Dies war z.B. der Fall, wenn bei uniformem Zellbild die Plasmazellen reichlich Zytoplasma und einen exzentrischen Kern aufwiesen, dieser Kern aber eine aufgelockerte Chromatinstruktur und einen Nucleolus enthielt. Aufgrund der Knochenmarkzytologie war hier in allen Fällen die Einordnung als reifzelliges multiples Myelom möglich.

Die Abgrenzung der plasmocytischen Myelome von den plasmoblastisch-plasmocytischen Myelomen war im allgemeinen leichter möglich als die Abgrenzung der letzteren von den plasmoblastischen Myelomen. Die Gründe hierfür sind im Klassifikationsschema selbst zu suchen. WUTKE legte für die gemischtzelligen Plasmocytome einen Plasmoblastenanteil von maximal 50% fest, während er für unreifzellige Myelome einen Anteil von 50% forderte. So wird erklärlich, daß die Zuordnung von Myelomen mit einem Plasmoblastenanteil von ungefähr 50% zur einen oder anderen Gruppe schwerfiel. In solchen Fällen erwies sich die Hinzuziehung der Sternalpunktate als hilfreich, die dann ausschlaggebend für die Zuordnung waren.

In Kapitel III.2.c wurde bereits anhand von Bildmaterial auf die große morphologische Vielfalt von Plasmocytomen hingewiesen (Abb. 18 - 31). So beobachteten wir stark pleomorphe unreifzellige Myelome (Abb. 18 - 21). Ebenso wie WUTKE et al. (1979, 1981, 1983) konnten wir einen immunoblastischen Typ des unreifzelligen Myeloms abgrenzen (Abb. 22 - 25).

Auch zwei kleinzellige unreife Plasmocytome wurden von uns beobachtet, bei denen die Zellen im Knochenmarkausstrich eher an Lymphocyten erinnerten. Lymphocytenähnliche Myelome weden in der Literatur von BARTL (1982), AZAR (1973) und REED (1981) beschrieben. Schwierigkeiten, solche lymphoiden Plasmazellen von Lymphocyten zu unterscheiden, ergeben sich nach MALDONADO (1966) sogar bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung. Während BARTL und AZAR Plasmocytome mit lymphoiden Plasmazellen zu den reifzelligen Myelomen zählten, ordneten wir sie als unreif ein. Eine ungünstige Prognose lymphoidzelliger Myelome läßt sich auch aus REED's Artikel ableiten. Er fand unter neun Fällen zwei Plasmazellleukämien und zwei IgD-Myelome. In diesem Zusammenhang sei an die Untersuchung von ISOBE et al. (1979) erinnert, die bei Plasmazelleukämien im Vergleich zu anderen Myelomen signifikant kleinere Plasmazellen feststellten. Eines unserer

kleinzelligen Plasmocytome war eine Plasmazelleukämie (siehe Fallgeschichte zwei unter III.10.a), die Überlebenszeit betrug hier nur ein halbes Jahr.

Von den sieben Riesenzellmyelomen (Abb. 26 - 28) wurde eins der Gruppe der gemischtzelligen Myelome zugeordnet, die übrigen sechs der Gruppe der plasmoblastischen Myelome. Riesenzellmyelome werden in der Literatur häufiger beschrieben (BRÜCHER/MEISER, 1965, UNDRITZ, 1972). Sie entstehen durch mitotisches Kernwachstum ohne Zellteilung. Im Gegensatz zu den häufig beobachteten polyploiden reaktiven Plasmazellen weisen Myelomriesenzellen meist einen größeren Grad an Kernpolymorphie auf. Es scheint verständlich, daß solche Riesenzellen früher zu der Annahme eines megakaryocytären Myelomtyps führten. Die von WUTKE et al. vorgeschlagene gesonderte Bewertung von Riesenzellmyelomen erschien uns nicht notwendig. Wie LUDWIG (1982) waren wir der Meinung, daß auch mehrkernige Tumorzellen anhand des Ausreifungsgrades einer der drei übrigen Gruppen zugerechnet werden können.

Auch auf das Vorkommen stark anaplastischer Myelome und die dadurch bedingten diagnostischen Schwierigkeiten wird in der Literatur hingewiesen. Verwechslungen eines Plasmocytoms mit einem Ewing-Sarkom, wie sie unter III.2.c beschrieben wurden (Abb. 29 und 30), unterlaufen nach JAFFÉ (1958) auch erfahrenen Pathologen, wenn sie keinerlei Hinweise auf spezifische klinische Symptome erhalten.

Der Mannigfaltigkeit des Zellbildes multipler Myelome, die zu früheren Fehldeutungen hinsichtlich der zugrundeliegenden Zellart Anlaß gab, scheint eine Einteilung in drei Gruppen zunächst nicht gerecht werden zu können, insbesondere, wenn man davon ausgeht, daß die Dominanz des jeweiligen Zelltyps das verläßlichste Kriterium für die Klassifikation nach WUTKE ist. Schon die Beurteilung von Knochenmarkausstrichen bedingt jedoch gegenüber den Paraffinschnitten eine stärkere Beachtung der einzelnen Zelle. Man orientiert sich eher an

der von GRAHAM und BERNIER (1975) beschriebenen Reifungsdissoziation zwischen Kern und Zytoplasma als am vorherrschenden Zelltyp. WUTKE et al. (1979) taten dies ebenso, obwohl sie in der Beschreibung ihrer Vorgehensweise eine andere Gewichtung vornahmen. Die zytologischen Reifekriterien lassen sich auch gut auf histologische Schnitte anwenden.

Abschließend bleibt festzuhalten, daß wir trotz der erwähnten Schwierigkeiten die Reproduzierbarkeit der WUTKE'schen Klassifikation als gut ansahen, da 42 Fälle problemlos eingeordnet werden konnten und in weiteren 20 Fällen ebenfalls die Zuordnung gelang. Die beiden Fälle, in denen dies nicht möglich war, waren nicht dem Klassifikationsschema, sondern der Inkonstanz des Materials zuzuschreiben. Unsere Auffassung von der guten Reproduzierbarkeit wird dadurch gestützt, daß LUDWIG (1982) mit einem Mitarbeiter das morphologische Zellbild von 85 Patienten ebenfalls ohne größere Schwierigkeiten nach den WUTKE'schen Kriterien klassifizieren konnte. Allerdings steht der Beweis noch aus, daß mehr als jeweils zwei Untersucher bei der Anwendung dieses Schemas zu gleichen Ergebnissen kommen.

b) in bezug auf die Prognoserelevanz

Die Prognoserelevanz der morphologischen Klassifikation, die nach WUTKE et al. (1979) ebenfalls eine Grundbedingung darstellt, konnte anhand der eigenen Fälle nicht im gleichen Ausmaß bestätigt werden, wie dies WUTKE (1979) und LUDWIG (1982) beschrieben hatten. Beide Untersucher fanden für alle drei Reifegruppen einen statistisch signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit. Nach dem Kruskal-Wallis-Test konnte der Unterschied im Verlauf der eigenen Kurven nicht als statistisch signifikant angesehen werden. Bei Verwendung des Wilcoxon-Tests galt nur der Unterschied in den medianen Überlebenszeiten der reif- und unreifzelligen Myelome als statistisch signifikant.

Die Erklärung könnte zum einen in der mit 59 Fällen etwas geringeren Anzahl liegen (WUTKE hatte die Prognoserelevanz für 83 Patienten untersucht, LUDWIG lagen 93 Fälle vor). Für LUDWIGs Ergebnisse gelten auch insofern andere Bedingungen, als ein Teil seiner Patienten bei der Erstellung der Statistik lebte. Er ermittelte folglich die Überlebenszeiten durch Berechnung nach der life-table-Methode.

Betrachtet man die Überlebenszeitkurven für die Moabiter Patienten in Abhängigkeit vom Morphologietyp und vergleicht sie mit den Kurven, die WUTKE (1979) erhielt, so fällt auf, daß in beiden Arbeiten die Kurven für die gemischtzelligen und die unreifzelligen Myelome ein ähnliches Gefälle aufweisen. WUTKE et al. (1979) geben auch ähnliche mediane Überlebenszeiten für gemischtzellige und unreifzellige Plasmocytome an: 16,1 und 9,8 Monate im Vergleich zu 39,7 Monaten für plasmocytische Myelome. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen BARTL et al. (1982). Auch für ihre Fälle hatten die nach drei Reifegraden getrennten Kurvenverläufe keinen statistisch signifikanten Unterschied ergeben, so daß sie schließlich nur noch zwischen plasmocytischen und plasmoblastischen Myelomen unterschieden.

Die Ergebnisse für das Moabiter Kollektiv lassen es ebenfalls als sinnvoller erscheinen, lediglich reif- und unreifzellige Myelome voneinander abzugrenzen, wobei die gemischtzelligen Myelome den unreifzelligen zuzuordnen wären. Dadurch würden sich deutliche Unterschiede in den Überlebenszeiten der beiden Gruppen ergeben.

c) Bemerkungen zur Homogenität und Konstanz der Plasmocytommorphologie

Bislang unerwähnt blieb bei der morphologischen Beurteilung das Problem der Inhomogenität des Materials. Es ist möglicherweise bei der Untersuchung von Sektionsmaterial größer,

da im Gegensatz zu diagnostischen Knochenmarksentnahmen durch Punktion oder Nadelbiopsie viel mehr Material unterschiedlicher Lokalisationen zur Verfügung steht.

Im eigenen Untersuchungsgut war mehrfach zu beobachten, daß in einem Knochenmarkabschnitt Areale mit Plasmazellen unterschiedlicher Differenzierung nebeneinander anzutreffen waren. Bei der Klassifizierung entschieden wir uns für den Zelltyp, der insgesamt in allen Knochenmarkabschnitten vorherrschend war. Ein Vorherrschen von Arealen unterschiedlicher Differenzierung war gelegentlich auch bei einem Vergleich zwischen dem Knochenmark und den übrigen Organen des RHS festzustellen, wobei die Unterschiede eine Klassifizierung entsprechend dem Reifegrad noch zuließen.

Wie unter III.2.d erwähnt, war in einem Fall in einem Knochenabschnitt die Differenzierung der Plasmazellen derart unterschiedlich (Abb. 32 - 34), daß eine endgültige Zuordnung zu einer der drei Untergruppen nach WUTKE nicht möglich war.

Ein anderes grundsätzliches Problem morphologischer Klassifikationen betrifft die zeitliche Inkonstanz des Materials, nämlich die Frage eines Gestaltwandels von Malignomzellen im Laufe der Erkrankung. WUTKE et al. (1983) lagen in 61 Fällen mehrfache Verlaufskontrollen vor, wobei er in acht Fällen (13%) einen Wechsel vom reifzelligen zum blastären Subtyp beobachtete. Eine Wandlung eines unreifzelligen Myeloms in ein reifzelliges konnte er nicht feststellen. Auch LUDWIG (1982) konnte deutliche Veränderungen des Zellbildes bei einem Teil seiner Patienten beobachten, ohne daß er eine Zahl nannte. Der Gestaltwandel von Myelomzellen wurde schon früher von PASMANTIER/AZAR (1969) erwähnt. Auch in dieser Arbeit wurden keine Zahlenangaben gemacht.

Von 20 Moabiter Patienten lagen mehrfache positive Knochenmarkzytologien vor. Dabei war in zwei Fällen zuletzt eine stärkere Entdifferenzierung festzustellen. Bei beiden waren die ersten Präparate als gemischtzellig eingestuft worden, während spätere Zytologien und die Sektionshistologie für ein unreifzelliges Plasmocytom sprachen. Dies gab für die endgültige Zuordnung den Ausschlag.

Auch der Fall, in dem die Diskrepanz zwischen der Knochenmarkzytologie und der Sektionshistologie keine eindeutige morphologische Zuordnung zuließ, soll hier erwähnt werden. Die Tatsache, daß zwischen der Sternalpunktion mit knapp 20% Plasmoblasten und dem autoptisch-bioptischen Knochenmarkschnitt mit ca. 100% Plasmoblasten fünf Jahre lagen, deutet auch hier auf einen Gestaltwandel hin.

Noch eine weitere Beobachtung könnte dafür sprechen, daß ein Gestaltwandel bei Plasmocytomen häufig anzutreffen ist. LUDWIG und BARTL (beide 1982), denen zum Diagnosezeitpunkt entnommene Knochenmarkschnitte zur Beurteilung vorlagen, diagnostizierten zwischen 60 und 75% reifzellige Myelome, während der Anteil unter den Moabiter Patienten nur bei knapp 30% lag. Möglicherwiese war einer Entdifferenzierung bei den Moabiter Fällen ebenfalls häufig ein reifzelligeres Stadium vorausgegangen, das nur nicht durch kontinuierliche Verlaufsbeobachtungen erfaßt worden war.

5. Plasmocytomdifferenzierung und Ausbreitungsmodus

Unter 64 Moabiter Sektionsfällen mit Plasmocytom fand sich bei knapp der Hälfte, nämlich 31 Patienten, ein über das Skelettsystem hinausgehender Befall, wobei 24 Patienten (37,5%) einen Befall fernliegender Organe aufwiesen.

Die Häufigkeitsangaben über einen autoptisch nachgewiesenen extramedullären Befall in der Literatur schwanken. Während CHURG/GORDON (1950) und HAYES (1952) diesen mit etwas über 70% angeben, sprechen PASMANTIER/AZAR (1969) von 65%. KAPADIA (1980) fand unter seinen 60 Patienten 18, die einen über das Skelettsystem hinausgehenden Befall zeigten. Die niedrigste Zahl wird von PÜSCHEL/KUNATH (1977) mit ca. 25% angegeben, wobei nicht von allen Untersuchern ein über den Knochen hinausgehender Befall des Bindegewebes schon als extraossärer Befall angesehen wird. Einige Autoren weisen darauf hin, daß es schwierig sein kann, eine geringe Vermehrung von Plasmazellen in Leber und Milz von einer reaktiven Plasmocytose zu unterscheiden, insbesondere, wenn es sich um wenig anaplastische Myelomzellen handelt.

Bis heute konnte nicht geklärt werden, wie es zum Befall fernliegender Organe beim multiplen Myelom kommt. Einige befürworten die These vom autochthonen Wachstum an extramedullären Orten (CHURG, 1950, HAYES, 1952), andere vermuten eine echte Metastasierung (PASMANTIER/AZAR, 1969).

Einig sind sich alle Untersucher darüber, daß Leber, Milz und Lymphknoten weitaus am häufigsten befallen sind. Von den 38 Autopsiefällen, über die HAYES berichtet, wiesen 20 einen Milzbefall, 14 einen Lymphknotenbefall und 10 einen Befall der Leber auf.

Sie fanden vergrößerte Organe ohne Befall und normal große, unauffällig aussehende Organe mit eindeutigen, mikroskopisch nachweisbaren Myelominfiltraten. Nach diesen Autoren käme ein Leberbefall nie ohne eine gleichzeitige Milz- oder Lymphknoteninfiltration vor. Die Zahlenangaben von PASMANTIER (1969) über die Häufigkeit eines Plasmocytombefalls von Organen des RHS liegen niedriger, bei 25 bis 30% für die einzelnen Organe. Ähnliche Zahlen wurden auch für die Moabiter Obduktionsfälle gefunden. Makroskopisch sichtbare Infiltrate oder gar Tumoren in den Organen des RHS waren

selten, was auch den Literaturangaben entspricht. HAYES' (1952) Angaben, nach denen ein mikroskopischer Leberbefall hauptsächlich intrasinusoidal und selten periportal vorkommt, wurde von uns bestätigt. Auch in der Milz sind Myelomzellen meist in den Sinusoiden der roten Pulpa anzutreffen, in den Lymphknoten sind in der Regel die Areale zwischen den Lymphfollikeln befallen.

Ein Befall weiterer Organe, der im Moabiter Sektionsgut nur in insgesamt 10% anzutreffen war, wurde auch von anderen Untersuchern nur selten beobachtet. Nach CHURG ist er nie ohne gleichzeitigen RHS-Befall zu finden. Aus Aufzählungen von SNAPPER/KAHN (1971) und KYLE/BAYRD (1976) geht hervor, daß es kaum ein Organ gibt, das nicht durch das multiple Myelom befallen sein kann. Nach SNAPPER (1971) kann die Infiltration entfernter Organe zu ganz unerwarteten klinischen Symptomen führen, die die Diagnosestellung erheblich erschweren.

Ein sehr ausgedehnter extramedullärer Befall wurde von uns nur in vier Fällen angetroffen. Eine ähnliche Relation fanden EDWARDS/ZAWADZKI (1967), die über sechs Patienten mit erheblichem extramedullären Befall berichteten bei einer Gesamtzahl von 78 Autopsiefällen.

Nur wenige Untersucher beschäftigten sich mit der Frage, ob eine Korrelation zwischen dem pathologisch-anatomischen Stadium der Erkrankung und dem morphologischen Reifegrad der Myelomzellen besteht. HAYES (1952) berichtete, daß er in allen Fällen mit einem sehr malignen Bild einen extramedullären Befall gefunden hatte, sah sich andererseits aber außerstande, auf der Basis des Malignitätsgrades die Wahrscheinlichkeit extramedullärer Infiltrate vorauszusagen. PASMANTIER/AZAR (1969 und 1973) sowie KAPADIA (1980), die die unter II.3 erwähnten drei pathologisch-anatomischen Ausbreitungsstadien unterschieden, fanden ähnlich wie wir ein Stadium PS I überwiegend bei reifzelligen Myelomen und

solchen intermediären Reifegrades. Andererseits überwog bei den Myelomen im Stadium PS III der Anteil der unreifzelligen Plasmocytome. WUTKE (1979) fand bei gemischtzelligen und plasmoblastischen Myelomen ebenfalls zu 67 bzw. 68% einem Befall extramedullärer Organe, während er diesen nur in 20% der plasmocytischen Myelome antraf. Diese Unterschiede im Ausbreitungsmodus von Plasmocytomen entsprechend dem Grad der Differenzierung unterstreichen die Bedeutung von morphologischen Klassifikationen nach dem Reifegrad.

Zwischen dem pathologisch-anatomischen Stadium der Erkrankung und der Prognose fanden PASMANTIER/AZAR (1969), ähnlich wie bei der Korrelation zwischen dem Grading und der Prognose einen paradoxen Zusammenhang: am längsten überlebten die Myelompatienten im Stadium PS III. Als Erklärung gaben sie an, daß die Möglichkeit der Ausbildung extramedullärer Infiltrate umso größer sei, je länger die Erkrankung dauere. CRAFT (1967) hingegen beschrieb die schlechte Prognose von Plasmocytomen mit Weichteilinfiltraten.

Eine Überprüfung der Zahlen für Moabit ergab paradoxerweise ebenfalls für die Patienten im Stadium PS I die kürzeste mediane Überlebenszeit (16 Monate), für die Patienten in den Stadien PS II und III betrug sie jeweils zwei Jahre. Die Erklärung für dieses Phänomen ist darin zu suchen, daß der größere Teil der Patienten im Stadium PS I - insgesamt 13 nur kurze Zeit, nämlich weniger als 1/2 Jahr überlebte. Die Langzeitüberlebenden mit einer Überlebenszeit von 40 Monaten und mehr machten mit neun Fällen nur den kleineren Teil dieser Patienten aus. Aber auch PASMANTIERs (1969) Meinung, nach der mit der Dauer der Erkrankung die Wahrscheinlichkeit eines extraossären Befalls zunehme, kann nicht ganz zurückgewiesen werden. Der Anteil derjenigen Patienten mit einer langen Überlebenszeit von mehr als drei Jahren war mit acht der 24 Patienten im Stadium PS III recht groß.

6. Paraproteintyp und Prognose

Die unter den Moabiter Plasmocytompatienten beobachtete Häufigkeitsverteilung der einzelnen Paraproteinklassen stimmt gut mit den im Schrifttum angegebenen Zahlen (HOBBS, 1969, MEDICAL RESEARCH COUNCIL'S WORKING PARTY 1973 und 1980, LUDWIG, 1982) überein. Auch ein ähnliches Leichtkettenverhältnis (59% Kappa- gegenüber 41% Lambda-Typen) wurde von anderen Autoren beobachtet (CARBONE et al., 1967, MRC WORKING PARTY, 1980).

In der Literatur finden sich aber z.T. widersprüchliche Angaben über klinische Besonderheiten und unterschiedliche Überlebenszeiten nach der Art des Paraproteins. Während CARBONE et al. (1967) weder einen Einfluß der Paraproteinklasse noch des Leichtkettentyps - allerdings bei geringer Fallzahl - auf die Prognose feststellen konnte, fanden KYLE/BAYRD (1976) lediglich zwischen IgG- und IgA-Myelomen keine gravierenden Unterschiede. Dies wird auch von anderen Untersuchern bestätigt, die ebenfalls keine oder eine nur geringe, nicht signifikant bessere Überlebenszeit bei Patienten mit IgG- gegenüber IgA-Plasmocytomen ermittelten (ALEXANIAN, 1969, HOBBS, 1969, MRC WORKING PARTY 1973 und 1980). Zu einem anderen Ergebnis kamen die Autoren der ACUTE LEUKEMIA GROUP B. Für ihre Patienten war der Unterschied in der medianen Überlebenszeit der IgG- gegenüber den IgA-Myelomen (29 im Vergleich zu 21 Monaten) als statistisch signifikant anzusehen.

Die meisten Autoren heben die schlechtere Prognose der Leichtkettenmyelome hervor (ALEXANIAN, 1969, HOBBS, 1969, MRC WORKING PARTY 1973 und 1980) und führen dies auf die höhere Rate an niereninsuffizienten Patienten zurück. Dabei werden z.T. Unterschiede zwischen den Leichtkettenmyelomen vom Kappa- und denen vom Lambdatyp herausgestrichen. Die Prognose für Lambda-Leichtkettenplasmocytome wird häufig für noch schlechter gehalten (HOBBS, 1969, SHUSTIK et al., 1976,

DURIE et al.. 1981). Dafür wird manchmal der inhärent schlechtere Krankheitsverlauf, der sich in einer größeren Tumorzellmasse der Lambda-Myelome ausdrücken soll (DURIE et al., 1981), verantwortlich gemacht. Bisweilen soll auch das schlechtere therapeutische Ansprechen von Leichtkettenmyelomen des Lambda-Typs diese Unterschiede erklären (BERGSAGEL, 1965, ALEXANIAN, 1969, ACUTE LEUKEMIA GROUP B, 1975). Dies konnte jedoch nicht von allen Untersuchern bestätigt werden (LEE et al., 1965, OSSERMANN, 1965, BERGSAGEL/PRUZANSKI, 1975, SHUSTIK et al., 1976, MRC WORKING PARTY, 1980).

Auch den Patienten mit deutlicher Bence-Jones-Proteinurie wird eine schlechtere Prognose nachgesagt (DURIE und SALMON, 1975, MRC WORKING PARTY, 1980), wobei auch hier nach CORNELL et al. (1979) Patienten mit IgG-Myelom und einer Lambda-Proteinurie schlechter abschneiden sollen als solche, die Kappa-Leichtketten ausscheiden.

Nach HOBBS (1969) können Unterschiede im klinischen Verhalten von Plasmocytomen in Abhängigkeit vom Paraproteintyp festgestellt werden. IgG-Myelompatienten sollen am häufigsten an Infektionen erkranken, auch sei bei ihnen eine stärkere Reduktion der polyclonalen Immunglobuline zu bemerken. Sie sollen eine niedrigere Wachstumsrate aufweisen. Während HOBBS (1969) behauptete, daß IgA-Plasmocytome seltener Infektionen bekämen, dafür eher Hypercalcämien, wurde letzteres von den Autoren der MRC WORKING PARTY (1980) bestritten. Neben der angeblich relativ häufigen Assoziation von Niereninsuffizienz oder Amyloidose mit Bence-Jones-Plasmocytomen (HOBBS, 1969) sollen diese auch durch eine andere Altersverteilung auffallen (jüngeres Erkrankungsalter nach SHUSTIK, 1976).

IgD-Myelome, die aufgrund ihrer chemischen und immunologischen Eigenschaften schwieriger nachweisbar sind (CHEN et al., 1976), machen zwar nur zwischen 0,6 und 3% aller

Plasmocytome aus (FISHKIN et al., 1970), unterscheiden sich aber nach JANCELEWICZ et al. (1975) in ihrem klinischen Bild deutlich von den Plasmocytomen anderer Paraproteinklassen. Sie seien durch ein jüngeres Manifestationsalter charakterisiert, hätten mehrheitlich eine Anämie und Azotämie, auch Hypercalcämien seien häufig. Charakteristisch sei ferner die Bence-Jones-Proteinurie (in 92%) und eine schlechte Prognose (2-Jahres-Überlebensrate von 17%). Eine extraossäre Ausbreitung sei ebenfalls häufig.

Die Moabiter Fallzahlen sind gegenüber denen der meisten Studien so klein, daß lediglich zurückhaltende Aussagen in bezug auf die Korrelation zwischen Paraproteintyp und Prognose gemacht werden sollten. Auffällig ist die mit 16 Monaten niedrige mediane Überlebenszeit der IgG-Plasmocytome, die deutlich unter dem Wert für die Bence-Jones- und IgA-Myelome liegt und in der Literatur keine Entsprechung findet, ausgenommen bei MURPHY und DEODHAR (1973), zitiert nach KYLE/BAYRD (1976).

Die Unterteilung nach der Morphologie und dem klinischen Stadium kann zwar erklären, weshalb Patienten mit IgA-Plasmocytomen länger leben als solche mit IgG-Myelomen. Nur drei der 13 IgA-Plasmocytome waren als unreifzellig zu bezeichnen, lediglich ein einziges war dem fortgeschrittenen Stadium KS IIIA zuzurechnen. Allerdings war der Anteil der plasmoblastischen Myelome mit ungefähr einem Drittel und derjenige im klinischen Stadium III mit zwei Dritteln bei den IgG- und den Leichtkettenmyelomen gleich groß, ohne daß sich dies in einer ähnlichen medianen Überlebenszeit niedergeschlagen hätte. Auch der Anteil der niereninsuffizienten Patienten unter den IgG- und den Bence-Jones-Myelomen war gleich groß.

Eine Erklärung für die schlechte Prognose der IgG-Myelome ergibt sich nur durch die Betrachtung des therapeutischen Ansprechens. Es fällt auf, daß IgG-Myelome in der Gruppe der

"Responders", gemessen an ihrer Häufigkeit, mit sechs von zehn Fällen etwas unterrepräsentiert sind, während sie die Mehrzahl - nämlich 14 der 18 - unbehandelten bzw. nur kurz behandelten Fälle ausmachen. Dies scheint sich in der Minderung der Gesamtüberlebenszeit niederzuschlagen.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren fanden wir insgesamt einen etwas günstigeren Verlauf für Myelome vom Kappa- gegenüber dem Lambda-Typ. Dies bestätigte sich bei gesonderter Betrachtung aller drei Paraproteingruppen nicht in jedem Fall, sondern galt nur für die Leichtketten- und IgG-Myelome. Demgegenüber zeigten die IgA-Myelome vom Lambda-Typ eine mit 41 Monaten längere Überlebenszeit als die vom Kappa-Typ mit 22 Monaten. Wegen der zu kleinen Fallzahlen erfolgte keine gesonderte Betrachtung der Überlebenszeiten für Patienten mit Kappa- oder Lambda-Proteinurie.

Die für IgD-Myelome aufgeführten Charakteristika waren für unser einziges IgD-Myelom lediglich teilweise zu bestätigen. Es handelte sich um einen raschen Verlauf, die Krankheitsdauer betrug lediglich sechs Wochen, vom Beginn der ersten Symptome an gerechnet. Bei Diagnosestellung bestand bereits ein Stadium KS III mit Niereninsuffizienz und erheblicher Hypercalcämie.

Daß eine sogenannte benigne monoclonale Gammopathie sogar nach über einem Jahrzehnt in ein multiples Myelom übergehen kann, wurde auch von anderen Autoren beobachtet. NØRGAARD (1971) berichtete über drei Fälle, wo zwischen dem 1. Nachweis eines Paraproteins und dem Nachweis des multiplen Myeloms mit Symptomen zwischen 15 und 24 Jahre lagen. Er unterstrich außerdem, daß alle Patienten rasch starben, nämlich innerhalb eines Jahres nach Manifestwerden der Erkrankung. Auch in unseren fünf Fällen, in denen eine Paraproteinämie lange vor Diagnose des multiplen Myeloms bestand, war der Krankheitsverlauf relativ kurz. Nur ein Patient überlebte 2 1/2 Jahre, die übrigen zwischen 20 und 11 Monaten.

Erfahrungsgemäß geht beim multiplen Myelom ein hoher Serumspiegel eines monoclonalen Immunglobulins mit der Suppression der polyclonlen Immunglobuline einher. Nach SNAPPER/KAHN (1971) sei dies sogar fast immer der Fall. Auch unter den Moabiter Sektionsfällen war sehr häufig ein Antikörper-Mangel-Syndrom festzustellen, das sich bisweilen im Lauf der Erkrankung erst entwickelte. Während es bei 34 Patienten bereits bei Diagnosestellung zu beobachten war, stieg die Zahl später auf 50 an, wobei noch nicht einmal von allen Patienten eine quantitative Immunglobulinbestimmung vorlag. PRUZANSKIs et al. (1980) Beobachtung, nach der eine Korrelation zwischen dem klinischen Stadium der Erkrankung nach DURIE und SALMON und der Suppression polyclonaler Immunglobuline besteht, war zu bestätigen. Im eigenen Untersuchungsgut hatten nur vier von 10 Patienten im klinischen Stadium I, aber 18 von 23 im klinischen Stadium III ein Antikörper-Mangel-Syndrom.

Nicht nur die Patienten, bei denen zum Diagnosezeitpunkt ein ausgeprägtes Antikörper-Mangel-Syndrom mit Erniedrigung von zwei - bei Bence-Jones-Myelomen von drei - der polyclonalen Immunglobuline vorlag, litten an Infektionen. Insgesamt lag bei 35 der 48 Patienten mit sehr gut dokumentiertem Krankheitsverlauf wenigstens eine Episode mit einem schweren akuten Infekt vor, bei acht Patienten traten mehrfach Infektionen auf. Neben dem humoralen Immundefekt liegt nach LUDWIG (1982) bei einem Teil der Patienten mit multiplem Myelom auch eine Beeinträchtigung der zellulären Immunantwort vor. Darüberhinaus tragen zytostatikabedingte Neutropenien ebenfalls zu einer erhöhten Infektanfälligkeit bei.

Mit Abstand die meisten der von uns beobachteten Infektionen waren pulmonale Infekte, gefolgt von Harnwegsinfekten. Dies stimmt überein mit den Angaben von TWOMEY (1973), der ebenfalls am häufigsten (zu 49 und 22%) pulmonale und Harnwegsinfekte feststellte. Die übrigen Infektionen waren ektoder-

male Abzesse, eine eitrige Myocarditis, eine Menigitis und virale Infekte.

7. Wertigkeit der klinischen Stadieneinteilung nach DURIE und SALMON

Der klinischen Stadieneinteilung von DURIE und SALMON liegt die Berechnung unterschiedlicher Tumormassen zugrunde. Diese war möglich durch vorangehende, nur bei wenigen Patienten durchgeführte aufwendige Untersuchungen, wie z.B. der in-vitro-Messung der Paraproteinsyntheserate einzelner Myelomzellen und der in-vivo-Bestimmung der Paraproteinumsatzrate (DURIE und SALMON, 1975). Die Autoren ermittelten für ihre Patienten je nach der Tumorzellmasse signifikant unterschiedliche Überlebenszeiten. Da die Bestimmung der Tumorzellmasse für die breite Anwendung ein zu aufwendiges Verfahren ist, führten sie für ihr Patientenkollektiv Korrelationen mit verschiedenen klinischen Parametern durch. Diejenigen Faktoren, die am besten mit der Tumorzellmasse und gleichzeitig mit der Überlebenszeit korrelierten - das Hämoglobin, der Serum-Calcium-Wert, die Menge des monoclonalen Immunglobulins und das Ausmaß der ossären Destruktion - dienten als Grundlage der klinischen Stadieneinteilung.

Ob die wenigen direkten Messungen, die vor der Berechnung der Tumorzellmasse durchgeführt wurden, eine verläßliche Grundlage für die allgemeingültige Bestimmung der Myelomzellmasse unterschiedlicher Patienten darstellen, mag dahingestellt bleiben. Auf jeden Fall gelang die Unterscheidung von drei Patientengruppen mit jeweils unterschiedlicher Prognose. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, daß der prognostisch wichtigste Einzelfaktor, der Kreatininwert als Gradmesser der Nierenfunktion, nicht gut mit der Tumorzellzahl korrelierte und daher gesondert in Form der Subklassifikation Berücksichtigung finden mußte.

Die für die klinische Stadieneinteilung von DURIE und SALMON notwendigen Grunddaten lassen sich einfach gewinnen, was sicher zu der Verbreitung der Klassifikation beitrug. Die Reproduzierbarkeit ist sehr gut, da nur objektive Daten erfaßt werden.

Da die Einteilung nur auf wenigen Parametern fußt, ist jedoch bei Vorliegen mehrerer Erkrankungen eine Fehleinschätzung der Ausdehnung des Plasmocytoms denkbar, was von den Autoren selbst gesehen wurde (DURIE und SALMON, 1975). Bei einer unserer Patientinnen lagen neben dem multiplen Myelom ein Rezidiv eines Sigmacarcinoms und Cystennieren vor. Der niedrige Hgb-Wert und das hohe Kreatinin legten die Annahme eines ausgedehnten Plasmocytoms (klinisches Stadium III B) nahe. Bei der Sektion zeigten sich jedoch nur mikroskopisch erfaßbare Knochenveränderungen. Solche Fehlbeurteilungen des klinischen Stadiums dürften allerdings selten sein.

In den Jahren seit der Veröffentlichung der Stadieneinteilung von DURIE und SALMON wurde ihre Anwendbarkeit an verschiedenen Patientenkollektiven überprüft, die teilweise größer waren als die ursprüngliche Gruppe von 71 Patienten (BELPOMME et al., 1978, COHEN et al., 1979, WOODRUFF et al., 1979, VERCELLI et al., 1981, PANDUREVIC, 1984). COHEN (1979) konnte als einziger keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Überlebenszeiten der Patienten der Stadien KS I und KS III finden. BELPOMME et al. (1978) und VERCELLI et al. (1981) erhielten für alle drei Patientengruppen signifikant unterschiedliche Kurvenverläufe. Ebenso wie in der Gießener Studie von PANDUREVIC (1984) war bei ihnen allerdings die Trennung zwischen den Stadien KS II und KS III nicht so scharf, während die Patientengruppe im klinischen Stadium I durch eine besonders gute Prognose auffiel. Das größte Patientenkollektiv - insgesamt 237 Patienten - wurde von WOODRUFF et al. (1979) nach den Kriterien von DURIE und SALMON klassifiziert. Für seine Patienten war der Unter-

schied im Kurvenverlauf für alle drei Patientengruppen hochsignifikant ($p < 0{,}0001$), die Trennschärfe der drei Kurven gut.

Die Überlebenszeitkurven der Moabiter Patienten, aufgeschlüsselt nach dem klinischen Stadium, weisen keine gute Trennschärfe voneinander auf, es kommt teilweise sogar zu Überschneidungen im Kurvenverlauf. Ähnlich wie bei BELPOMME et al. (1978), VERCELLI et al. (1981) und PANDUREVIČ (1984) fällt auf, daß die Kurven für Patienten der Stadien KS II und III dicht beieinander liegen (siehe Abb. 45). In den medianen Überlebenszeiten kommt das nicht ganz so deutlich zum Ausdruck (11 und 24 Monate in den Stadien KS III und II gegenüber 51 Monaten im Stadium KS I). Trotz der mangelhaften Trennschärfe erwiesen sich die Unterschiede in den Kurvenverläufen für die Moabiter Patienten als statistisch signifikant.

Abgesehen von der von mehreren Untersuchern beobachteten Unausgewogenheit in den Überlebenszeiten der drei Gruppen läßt die Klassifikation von DURIE und SALMON einige Parameter unberücksichtigt, die von anderen Untersuchern als prognostisch wichtig erachtet werden. Die Autoren erwähnen dies in einer späteren Arbeit selbst (DURIE, SALMON, MOON, 1980), ebenso wie die Tatsache, daß mittels der Berechnung der Tumorzellmasse die Vorhersage der Therapieantwort nur mit 40%iger Wahrscheinlichkeit möglich ist.

8. Vergleich zwischen klinischer und morphologischer Klassifikation

Bevor weitere, für das multiple Myelom prognostisch wichtige Faktoren erörtert werden, soll der Frage nachgegangen werden, inwieweit beide Klassifikationen zu ähnlichen oder unterschiedlichen Ergebnissen führen.

Es lag nahe anzunehmen, daß Patienten mit guter Prognose eher in der Gruppe der reifzelligen Myelome anzutreffen bzw. dem klinischen Stadium I zuzuordnen sind. Umgekehrt erschien plausibel, daß Patienten mit kurzer Überlebenszeit mehrheitlich zum Diagnosezeitpunkt dem Stadium KS III zugehörig oder als morphologisch unreif anzusehen sind. Solche Überlegungen fanden insofern eine Bestätigung, als gezeigt werden konnte, daß kein Patient im klinischen Stadium I ein unreifzelliges Myelom hatte. Von den 17 unreifzelligen Myelomen, bei denen eine Stadieneinteilung möglich war, befanden sich sieben im Stadium KS II, zehn im Stadium KS III (siehe Tabelle 2, Kapitel III.8).

Auffällig waren die Ähnlichkeiten des Kurvenverlaufs für Plasmocytome des Stadiums KS I und reifzellige Myelome (Abb. 56). Auch die Kurven für die Überlebensraten bei gemischtzelligen Plasmocytomen und denen im Stadium KS II sowie für unreifzellige Myelome und diejenigen, die bei Diagnosestellung ein Stadium KS III hatten, wiesen ein ähnliches Gefälle auf (Abb. 57 und 58). Unterschiede ergaben sich daraus, daß zwei Patienten mit gemischtzelligem Plasmocytom überdurchschnittlich lange (länger als sieben bzw. neun Jahre) lebten, während alle Patienten des Stadiums KS II nach vier Jahren verstorben waren (Abb. 57). Die gleiche Diskrepanz zeigt sich im Kurvenverlauf für Patienten im klinischen Stadium II und solche mit unreifzelligem Myelom. Während letztere nur eine Überlebenszeit von maximal fünf Jahren erreichten, starben zwei Patienten, die schon zum Diagnosezeitpunkt im fortgeschrittenen Stadium KS III waren, 68 bzw. 118 Monate nach der Feststellung ihrer Erkrankung (Abb. 58).

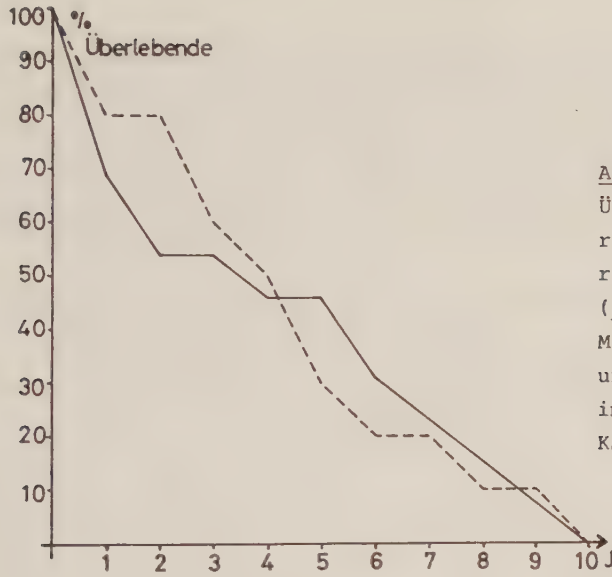


Abb. 56:
Überlebensraten für reifzellige (_____) Myelome und solche im Stadium KS I (------)

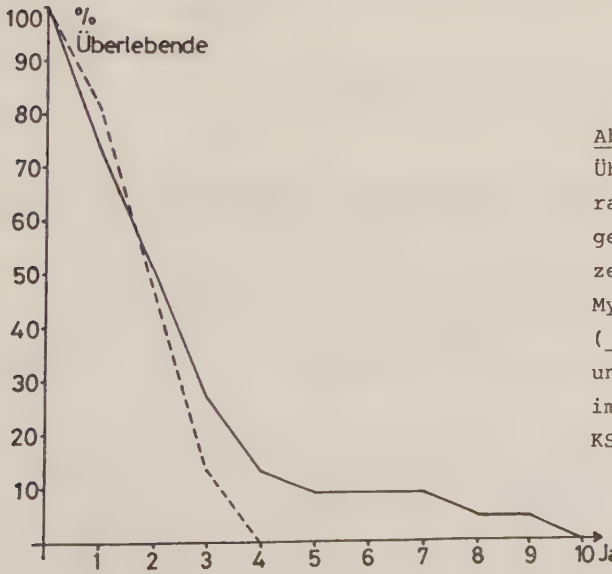


Abb. 57:
Überlebensraten für gemischtzellige Myelome (_____) und solche im Stadium KS II (-----)

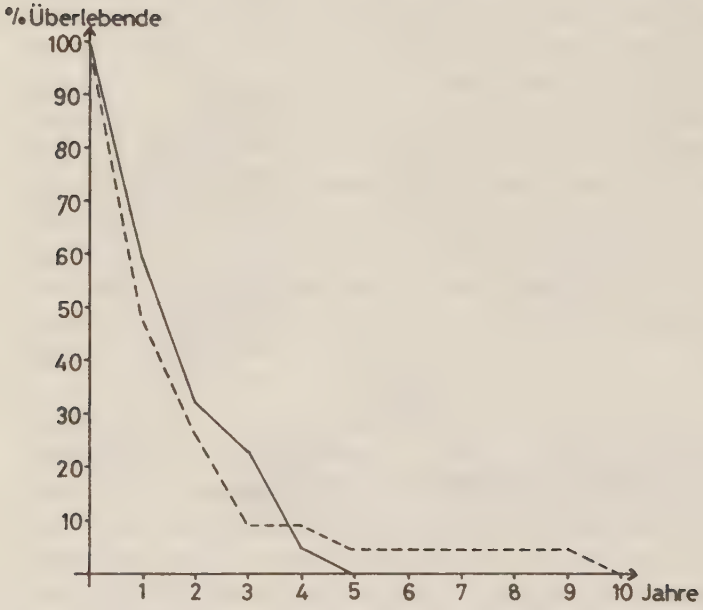


Abb. 58: Überlebensraten für unreifzellige Myelome (_____) und Myelome im Stadium KS III (------)

Die Trennschärfe zwischen den einzelnen Gruppen war bei beiden Einteilungen nicht als optimal anzusehen. Was die statistische Signifikanz in den Unterschieden der Überlebenszeitkurven für die einzelnen Gruppen anbelangt, erwies sich für die Moabiter Patienten die klinische Stadieneinteilung nach DURIE und SALMON als überlegen.

Es ist ein Mangel der morphologischen Klassifikation nach WUTKE, daß sie keine gute Vorhersage der Therapieantwort ermöglicht. Nach KYLE/BAYRD (1976) verhinderte ein solcher Mangel bislang die allgemeine Verbreitung morphologischer Klassifikationen von Plasmocytomen nach dem Reifegrad. Die nachfolgenden Tabellen 4 und 5 lassen erkennen, daß die

klinische Stadieneinteilung von DURIE und SALMON in bezug auf die Vorhersage der Therapieantwort etwas hilfreicher ist. Während nur ein kleiner Teil (3 von 11) der reifzelligem Myelome zu den "Responders" zu rechnen war (siehe Tabelle 4), kamen immerhin 7 der 11 Myelome im Stadium KS I in eine Remission (Tabelle 5).

Tabelle 4: Korrelation zwischen morphologischem Reifegrad und Therapieantwort für 48 Patienten

	Unbehandelt	Einmal behandelt	Non-Responders	Responders
Reif-zellig	2	2	4	3
Gemischt-zellig	4	2	5	8
Unreif-zellig	5	2	7	2
Keine Zuordnung möglich	0	0	1	1

Tabelle 5: Korrelation zwischen dem klinischen Stadium nach DURIE und SALMON und der Therapieantwort für 48 Patienten

	Unbehandelt	Einmal behandelt	Non-Responders	Responders
Klin. Stadium I	3	0	1	7
Klin. Stadium II	1	1	10	3
Klin. Stadium III	7	5	6	4

WUTKE et al. sahen ihre Klassifikation nicht als Konkurrenz zu einer klinischen Stadieneinteilung an, zumal die Datengewinnung schwieriger ist und der subjektive Faktor bei der Beurteilung eine größere Rolle spielt. Sie verstanden sie vielmehr als Ergänzung. Der Vergleich sollte dazu dienen, Aussagemöglichkeiten und Einschränkungen der morphologischen Klassifikation an einem bekannten Einteilungsprinzip zu messen.

Die Moabiter Fallzahlen sind zu klein, um eine Aussage darüber zuzulassen, ob die morphologische Reifegradeinteilung zusätzlich zum klinischen Stadium eine bessere Vorhersage der Therapieantwort und damit auch der individuellen Prognose ermöglicht.

9. Weitere prognostische Faktoren des multiplen Myeloms

Die Suche nach den wichtigsten Prognosefaktoren und die Versuche, effiziente Stadieneinteilungen zu schaffen, dienen einem Ziel: für jeden Patienten die optimale Therapie herauszufinden. Nach MERLINI/WALDENSTRÖM/JAYAKAR (1980) verlangen unterschiedliche Risiken unterschiedliche therapeutische Anstrengungen. Da die bisherigen Stadieneinteilungen noch keine optimale Risikoeinschätzung erlaubten und die Therapieergebnisse beim multiplen Myelom in jüngster Zeit wenig Fortschritte zeigten (BELPOMME et al., 1978, COHEN et al., 1979,, BARTL et al., 1982) waren in den letzten Jahren verstärkte Bemühungen zu verzeichnen, weitere Faktoren ausfindig zu machen, die für die Überlebenszeit von Bedeutung sind.

Die Bedeutung der Nierenfunktion für die Prognose ist allgemein anerkannt (CARBONE et al., 1967, COSTA et al., 1969, JOHANSSON, 1971, MRC WORKING PARTY, 1st, 2nd und 3rd trial, 1973 und 1980, ALEXANIAN et al., 1975, KYLE/ELVEBACK, 1976,

MATZNER et al., 1978, COHEN et al., 1979, MERLINI/WALDENSTRÖM/JAYAKAR, 1980, BARTL et al., 1982). Auch in Bezug auf die Wichtigkeit des initialen Hgb-Gehalts (CARBONE et al., 1967, COSTA et al., 1969, ALEXANIAN et al., 1975, COHEN et al., 1979, MRC WORKING PARTY, 1980, MERLINI/WALDENSTRÖM/JAYAKAR, 1980, BARTL et al., 1982) und des Serum-Calciumwertes (zusätzlich zu den letztgenannten Autoren noch KYLE/ELVEBACK (1976), besteht weitgehend Einigkeit.

Die Bedeutung der Höhe des M-Gradienten unterstreichen neben DURIE und SALMON (1975) noch ALEXANIAN (et al., 1975), ÖSBY (et al., 1978), MATZNER (et al., 1978), MERLINI/WALDENSTRÖM/JAYAKAR (1980) und BARTL (et al., 1982), z.T. allerdings mit Einschränkungen. JOHANSSON (1971) weist neben ÖSBY et al. (1978) auf die Bedeutung von ausgedehnten Osteolysen hin, die nach MERLINI/WALDENSTRÖM/JAYAKAR (1980) für IgA-Plasmocytome als Prognosefaktor eine größere Bedeutung als das Serum-Kreatinin spielen. Das Vorhandensein einer Leichtkettenproteinurie wird ebenfalls nicht von allen Untersuchern einheitlich bewertet. Lediglich COSTA (et al., 1967), ÖSBY (et al., 1978) und JOHANSSON (1971) sehen eine Bence-Jones-Proteinurie uneingeschränkt als wichtigen Prognosefaktor an. ALEXANIAN et al. (1975), die Autoren der MRC-WORKING-PARTY (2nd trial, 1980) und MERLINI/WALDENSTRÖM/JAYAKAR (1980) halten sie nicht für alle Patienten für statistisch signifikant.

Außer den genannten Faktoren wurden gelegentlich noch andere angeführt, die Einfluß auf die Überlebenszeit haben sollen, z.B. der Serumalbuminspiegel (ALEXANIAN et al., 1975, MATZNER et al., 1978, MERLINI/WALDENSTRÖM/JAYAKAR und die Autoren der MRC WORKING PARTY, 2nd trial, 1980), das Alter (MATZNER et al., 1978 und MRC WORKING PARTY, 1980) oder der Harnsäurespiegel (MATZNER et al., 1978). Wie bereits in Kapitel IV.6 ausgeführt, wird auch der Art des Paraproteins gelegentlich eine prognostische Bedeutung zugeschrieben,

bisweilen der Menge der polyclonalen Immunglobuline (ALEXANIAN et al., 1975, MRC WORKING PARTY, 2nd und 3rd trial, 1980).

Die Beurteilung der Wichtigkeit der einzelnen Prognosefaktoren fällt beim multiplen Myelom besonders schwer, da Interkorrelationen der verschiedenen Parameter bestehen und es erst mit Hilfe multivarianter Regressionsanalysen möglich ist, die Bedeutung der einzelnen Faktoren herauszufinden (KYLE/ELVEBACK, 1976).

Von größerer Bedeutung scheint neben den erwähnten Faktoren der initiale Allgemeinzustand des Patienten zu sein (CARBONE et al., 1967, COSTA et al., 1969, COHEN et al, 1979, MRC WORKING PARTY, 3rd trial, 1980). Von den beiden letztgenannten Autorengruppen stammen zwei klinische Stadieneinteilungen, die den Allgemeinzustand des Patienten neben Laborparametern wie Hgb und Harnstoff für die Klassifikation in zwei bzw. drei Risikogruppen heranziehen.

Ein weiterer Faktor, dessen Bedeutung für die Überlebenszeit in den letzten Jahren zunehmend erkannt wurde, ist der Prozentsatz der Plasmazellen im Knochenmark (COSTA et al., 1969, DURIE und SALMON, 1975, MERLINI/WALDENSTRÖM/JAYAKAR, 1980, VERCELLI et al., 1980, BARTL et al., 1982, PANDUREVIC, 1984). Dieser eignet sich nicht nur zur Prognosebeurteilung, sondern auch zur Verlaufskontrolle unter der Therapie (KYLE/ELVEBACK, 1976, PANDUREVIC, 1984), was wir bei unserem Patientenkollektiv bestätigt fanden, ohne daß wir dies ausgewertet hätten. Nach MERLINI/WALDENSTRÖM/JAYAKAR, die 1980 eine weitere klinische Stadieneinteilung propagierten, ist der Prozentsatz der Plasmazellen im Knochenmark bei IgG- und Bence-Jones-Plasmocytomen von so großer prognostischer Bedeutung, daß er bei der Klassifikation in ein klinisches Stadium berücksichtigt werden muß. Für IgA-Myelome erwies sich dieser Faktor nach MERLINI/WALDENSTRÖM/JAYAKAR (1980)

jedoch nicht als statistisch signifikant. BARTL (et al., 1982), dessen morphologische Plasmocytomeinteilung nach dem Reifegrad bereits in Kapitel IV.2 erwähnt wurde, fand anhand von bioptischen Schnitten von multiplen Myelomen heraus, daß der Volumenprozentsatz an Plasmazellen für die Überlebenszeit von entscheidender Bedeutung ist. Auch das Proliferationsmuster, der Fasergehalt und die mitotische Aktivität sind seiner Ansicht nach von prognostischer Bedeutung.

Unserer Meinung nach eignet sich die Bestimmung der mitotischen Aktivität von Plasmocytomen nicht gut als Prognosefaktor. Wie unter III.2.d erwähnt, beobachteten wir in der Mehrzahl der von uns untersuchten 36 Fälle eine sehr geringe mitotische Aktivität. Dies deckt sich mit den Beobachtungen anderer Untersucher (ASTALDI et al., 1954, AZAR, 1973, SMETANA, 1973 und CASE et al., 1977), die ebenfalls einen niedrigen Mitoseindex beim multiplen Myelom fanden.

Als aussagekräftiger als der Mitoseindex gilt der "Labeling Index", bei dem man mit Hilfe von radioaktiv markiertem Thymidin die Wachstumsfraktion eines Tumors bestimmt. Für das multiple Myelom werden Zahlen zwischen 1 und 5% angegeben (CASE et al., 1977). Bei klinisch weniger aktiven Myelomen, die laut CONKLIN/ALEXANIAN (1975) 4% aller Plasmocytome darstellen, liegt der "Labeling-Index" noch niedriger ($< 0{,}4\%$, GREIPP/KYLE, 1983). Andererseits deutet ein Labeling-Index von $> 3\%$ bei Patienten mit hoher Tumorzellmasse auf eine besonders ungünstige Prognose hin.

Möglicherweise der wichtigste Prognosefaktor überhaupt ist das Ansprechen auf die Therapie (KYLE/ELVEBACK, 1976, WOODRUFF et al., 1979), das auch bei DURIE und SALMON (1975) noch vor der gemessenen Tumorzellmasse rangiert. So ergaben sich für ihre Responders, getrennt in drei klinische Stadien, keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Überlebenszeit.

10. Vergleich der eigenen Therapieergebnisse mit Ergebnissen in der Literatur

Mit dieser Arbeit können im Hinblick auf die zytostatische Therapie zwar keine statistischen Aussagen gemacht werden, da es sich um eine retrospektive Untersuchung handelt und die Patienten nicht mit standardisierten Therapien unter kontrollierten Rahmenbedingungen behandelt wurden. Trotzdem lassen sich einige Feststellungen von allgemeinerer Bedeutung treffen.

Bis heute wurden keine Heilungen des multiplen Myeloms durch die Chemotherapie beschrieben. Allerdings wurden nach Einführung des Melphalans im Jahre 1958 zunächst gute Erfolge erzielt, die zum einen die Besserung des subjektiven Befindens und objektiver Parameter betrafen, zum anderen die Verlängerung der Überlebenszeit. Zwar wurden auch vor der Chemotherapie-Ära vereinzelt Krankheitsverläufe bis zu zehn Jahren beobachtet (KYLE/BAYRD, 1976). Die medianen Überlebenszeiten lagen jedoch bei 3,5 - 12 Monaten (BELPOMME et al., 1978, LUDWIG, 1982). Nach Einführung der zytostatischen Therapie stiegen sie auf ca. zwei Jahre (CASE et al., 1977, BELPOMME et al., 1978, COHEN et al., 1979, ALEXANIAN und MRC WORKING PARTY, beide 1980). Dies ist umso bemerkenswerter, als davon ausgegangen werden kann, daß nicht alle Patienten von der Chemotherapie profitieren. In der Untersuchung von ALEXANIAN et al. (1972) verstarben 10% der Patienten nicht am Plasmocytom, 10% waren Frühtodesfälle, 40% waren Non-Responders und 10% hatten nur kurze Remissionen. Das bedeutet, daß die Verbesserung der medianen Überlebenszeit aller Patienten im wesentlichen durch die Lebensverlängerung von $< 50\%$ aller Patienten erreicht wurde!

Weitere deutliche Fortschritte in der Therapie des multiplen Myeloms blieben in der Folgezeit aus. Durch aggressivere Polychemotherapieregime wurden zwar Ansprechraten von z.T. deutlich über 60% erzielt (CASE et al., 1977, SALMON und

DURIE, 1978, ALEXANIAN, 1980), die mediane Überlebenszeit stieg jedoch nur auf ca. 30 Monate (ALEXANIAN, 1980).

Eine große Schwierigkeit beim Vergleich eigener Therapieergebnisse mit der Literatur und auch einzelner Studien untereinander liegt darin, daß die Remissionskriterien und die Remissionsdauer nicht einheitlich definiert sind. Die Kriterien der Chronic Leukemia Myeloma Task Force von 1968 (siehe unter II.5) fanden recht breite Anwendung und wurden auch in dieser Arbeit verwandt. Daneben gibt es andere Definitionen einer Remission beim multiplen Myelom. ALEXANIAN et al. (1972) stellte z.B. härtere Kriterien auf: erst bei einer mehr als 75%igen Senkung des Paraproteinspiegels (bzw. einer Senkung der Proteinurie auf 10% des Ausgangswertes und/oder 200 mg/die) könne von einer Remission gesprochen werden. Auch Mindestwerte von Hgb und Serumalbumin sind nach ALEXANIAN et al. (1972) Bedingung für eine gute Therapieantwort, auch dürfe der Calcium-Spiegel im Blut den Wert von 12 mg/100 ml nicht überschreiten. KYLE/ELVEBACK (1976) bezogen auch den Allgemeinzustand des Patienten in ihre Remissionskriterien mit ein. Auch weniger strenge Remissionskriterien als die genannten wurden bekannt (SOUTHEASTERN CANCER STUDY GROUP, 1975).

Während die o.g. Autoren nur zwischen Responders und Non-Responders differenzieren, regt BERGSAGEL (1972) an, verschiedene Antwortgrade zu unterscheiden, wie es später ALBERTS et al. (1976) und COHEN et al. (1979) praktizierten.

Auch die Remissionsdauer wird unterschiedlich definiert. Ein Anstieg der Paraproteinkonzentration über 25% des niedrigsten Wertes gilt für ALEXANIAN et al. (1972) als Hinweis für ein Rezidiv. Nach CASE et al. (1977) dauert die Remission bis zu dem Tag, an dem der Paraproteinspiegel doppelt so hoch wie der niedrigste Wert ist.

Die Therapieantwort kann nach ALEXANIAN et al. (1975) frühestens nach vier Wochen beurteilt werden. Er schließt infolgedessen Frühtodesfälle bei der Bestimmung der Antwortrate ganz aus (1969 und 1975). Wir schlossen uns dieser Auffassung an und bewerteten daher einmalig behandelte Patienten gesondert. Andere Autoren machten zu diesem Punkt keine Angaben.

Trotz der erwähnten Einschränkungen, die Vergleiche zwischen den Therapieantworten und Überlebenszeiten unterschiedlicher Studien fragwürdig erscheinen lassen, läßt sich die Behauptung aufstellen, daß die Therapieergebnisse der Moabiter Patienten dem internationalen Standard entsprechen. Für Patienten, die mit Mephalan und Prednison (MP) behandelt wurden, werden meist Antwortraten zwischen 30 und 55% angegeben (ALEXANIAN et al., 1972, KYLE/ELVEBACK, 1976, CASE et al., 1977, COHEN et al., 1979). Mit 40% liegt unsere Antwortrate im mittleren Bereich.

Die mediane Überlebenszeit für alle mit MP behandelten Patienten liegt nach den Literaturergebnissen bei knapp zwei Jahren (BERGSAGEL, 1972, CASE et al., 1977, COHEN et al., 1979, ALEXANIAN und MRC WORKING PARTY, beide 1980). Für die mit MP behandelten Moabiter Patienten ermittelten wir die mediane Überlebenszeit von 32 Monaten.

Unabhängig vom verwandten Therapieregime unterscheiden sich die Zahlen für die Responders und Non-Responders deutlich. BERGSAGEL (1972) spricht von einer medianen Überlebenszeit von 41 Monaten für Responders, ALEXANIAN (1972) von 36 Monaten, COHEN beziffert sie für Responders mit geringem Risiko sogar auf 44 Monate. Für die Moabiter Patienten betrug sie 39 Monate. Die Zahlenangaben für Non-Responders schwanken zwischen neun (BERGSAGEL, 1972) und 18 Monaten (ALEXANIAN et al., 1972). Mit 24 Monaten resultiert für die Moabiter Patienten ein günstiges Ergebnis.

Die Tatsache, daß unsere Non-Responders besser abschnitten als die unbehandelten und einmal behandelten Patienten oder auch historische Patientengruppen, läßt darauf schließen, daß sie teilweise von der Behandlung profitierten. Ähnliche Beobachtungen machten auch ALEXANIAN et al. (1972) und CASE et al. (1977) bei einem Teil ihrer Non-Responders. Es scheint daher sinnvoll, wie COHEN et al. (1979) auch leichte Verbesserungen in den Laborwerten und im subjektiven Befinden als positive Therapieantwort zu werten.

Bei der Gruppe unserer unbehandelten Patienten handelt es sich bis auf zwei Fälle um die Selektion besonders ungünstiger Fälle (insgesamt 16 Fälle), für die in der Regel jede Therapie zu spät kam bzw. die aufgrund ihrer schweren Knochenmarkinsuffizienz nicht behandelbar waren. Der Prozentsatz dieser Patienten in unserem Untersuchungsgut erscheint mit 25% hoch. Von anderen Autoren fehlen entsprechende Angaben.

11. Offene Fragen in bezug auf die zytostatische Therapie des multiplen Myeloms

Die Wirksamkeit der Chemotherapie beim Plasmocytom steht außer Frage. Bis heute nicht eindeutig klar ist der Zeitpunkt, an dem mit der Verabreichung von Zytostatika begonnen werden sollte. Während in den meisten Zentren unabhängig vom klinischen Stadium des Patienten sofort nach Diagnosestellung mit der Chemotherapie begonnen wird, sprechen sich manche Autoren (ALEXANIAN, 1980, KYLE/GREIPP, 1980 und 1983 und LUDWIG, 1982) dafür aus, bei einem Teil der Patienten den Therapiebeginn von Aktivitätszeichen des Tumors abhängig zu machen. Hier sind Auftreten einer Anämie, Niereninsuffizienz, Hypercalcämie oder von Osteolysen zu nennen. Auch der morphologische Reifegrad und der Prozentsatz von Myelomzellen im Knochenmark sowie der zur Zeit noch nicht einfach

zu bestimmende Labeling Index eignen sich nach GREIPP/KYLE (1983) zur Unterscheidung behandlungspflichtiger Myelome von Fällen mit sogenanntem "smoldering myeloma".

Unsere eigenen Erfahrungen sind ähnlich. Sieben unserer Patienten kamen in eine Remission und lebten im Mittel 34 Monate, nachdem sie vorher zwischen sieben und 15 Monaten lediglich beobachtet worden waren. Ein weiterer Patient (siehe III.9.a) benötigte sieben Jahre lang keine zytostatische Therapie.

Das Dilemma, das sich für den Kliniker nach KYLE/BAYRD (1976) ergibt, ist folgendes: einerseits spricht eine kleine Tumorzellmasse besser auf die Chemotherapie an, andererseits will man keinem Patienten mit gutem Befinden die Bürde einer Therapie zumuten. Eine intensive Therapie für Patienten mit guter Prognose ist nach Meinung der Autoren des 2nd trial der MRC WORKING PARTY (1980) nur dann angebracht, wenn Heilungen erwartet werden können.

Die zweite ungeklärte Frage ist die nach der adäquaten Therapie für jeden Patienten. Melphalan-Prednison war lange Zeit neben Cyclophosphamid die Standardtherapie, jedoch spricht über die Hälfte der Patienten nicht darauf an. Außerdem ergeben sich für Patienten mit großer Tumorzellmasse nach ALEXANIAN et al. (1975) nur kurze Remissionsdauern und recht geringe Verbesserungen der Überlebenszeit. Daraus die Forderung nach einer aggressiven Polychemotherapie für alle Patienten abzuleiten, erscheint nicht sinnvoll. Darauf weist die Studie der Cancer and Leukemia Group B (HARLEY et al., 1979) hin. Die Überlebenszeiten der "good risk" Patienten, die eine Viererkombination erhalten hatten, waren trendweise kürzer als die der mit Melphalan/Prednison behandelten. Unsere bisherigen Erfahrungen sprechen dafür, Patienten mit geringem Risiko weiter primär mit MP zu behan-

deln und nur bei fortgeschrittener Erkrankung, soweit möglich, aggressivere Therapien einzusetzen. Dies deckt sich mit LUDWIGs (1982) Ansichten.

Weiterhin ungeklärt sind die Fragen nch der Notwendigkeit einer remissionserhaltenden Therapie und die Möglichkeiten der Behandlung eines Rezidivs. Letztere hängen zum Teil von der Entwicklung neuerer Zytostatika ab, die sich durch eine hohe Spezifität gegenüber Myelomzellen auszeichnen. Bisweilen läßt sich mit der gleichen Therapie noch ein zweites Mal eine Remission erreichen (in unserem Patientenkollektiv in drei von fünf Fällen). BERGSAGEL/PRUZANSKI (1975) berichteten sogar von einem Patienten, der viermal mit MP in eine Remission kam.

Antworten auf die anderen Fragen sind von Therapiestudien zu erwarten, in denen unterschiedliche Therapieregime miteinander verglichen werden. Dabei ist mit SALMON/DURIE und BELPOMME et al. (beide 1978) zu fordern, daß innerhalb der einzelnen Therapiegruppen die Patienten gleiche Risiken aufweisen, d.h. vorher eine Stratifizierung erfolgt ist. Unseres Erachtens ist eine remissionserhaltende Therapie, wie sie beispielsweise von CASE et al. (1977) für alle Patienten gefordert wird, durchaus nicht immer notwendig, zumal sie wahrscheinlich zu einer erhöhten Inzidenz akuter Leukämien führt. In Moabit erhielten im Untersuchungszeitraum nur sieben von 14 Patienten eine remissionserhaltende Therapie. Die Autoren der MRC WORKING PARTY (3rd trial, 1980) rechtfertigen ein solches Vorgehen. Sie fanden heraus, daß nur die Überlebenszeiten ihrer "poor risk" Patienten mit Erhaltungstherapie statistisch signifikant besser waren.

Es sind in den nächsten Jahren vermehrte Anstrengungen notwendig, um die Lebenserwartung und -qualität der Plasmocytompatienten weiter zu verbessern. Das hohe Durchschnittsalter, die häufige Vergesellschaftung mit schwerer Nieren-

oder Knochenmarkinsuffizienz und die durch den Immundefekt erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infekten (BELPOMME et al., 1978) stellen dabei schwerwiegende Probleme dar.

12. Anmerkungen zu speziellen Krankheitsverläufen

a) Solitäres Plasmocytom

Das Plasmocytom kann sich klinisch unterschiedlich manifestieren. Nach MEYER/SCHULZ (1974) sind das solitäre, das extramedulläre und das multiple Myelom Varianten eines einzigen Krankheitsprozesses.

Unter einem solitären Plasmocytom des Knochens versteht man eine solitäre Osteolyse, die sich histologisch als Plasmazelltumor erweist. Im Knochenmarkausstrich darf keine Vermehrung von Plasmazellen zu finden sein. Es dürfen ferner keine Anämie, Niereninsuffizienz oder Hypercalcämie vorliegen (BATAILLE/SANY, 1981). Über das Vorhandensein einer Paraproteinämie bestehen unterschiedliche Ansichten. Nach KYLE/BAYRD (1976) schließt ein solcher Nachweis ein solitäres Plasmocytom aus. Andere Autoren sind anderer Ansicht (WOODRUFF et al., 1979, ALEXANIAN, 1980, BATAILLE/SANY, 1981). Solitäre Plasmocytome sind selten. Sie stellen nach LUDWIG (1982) weniger als 5% aller Plasmocytome dar.

Unter unseren 64 Fällen war nur ein Fall, von dem angenommen werden kann, daß es sich zunächst um ein solitäres Myelom gehandelt hat, welches nach einem symptomfreien Intervall von 3 1/2 Jahren in eine disseminierte Form überging (siehe Fallgeschichte 1 unter III.3.b). Die Patientin verstarb drei Jahre und neun Monate nach dem Übergang in die disseminierte Form; vom Auftreten des ersten Krankheitsherdes an gerechnet, betrug die Überlebenszeit sieben Jahre und zwei Monate.

Die gute Prognose der solitären Plasmocytome, die sich deutlich von der der disseminierten Myelome unterscheidet, wird in allen Arbeiten hervorgehoben. Nach BATAILLE/SANY (1981), die 114 Fälle mit solitärem Plasmocytom untersuchten, beträgt die mediane Überlebenszeit über 10 Jahre!

Streng genommen ist es erst nach einer Beobachtungszeit von mehreren Jahren gerechtfertigt, von einem solitären Plasmocytom zu sprechen (KYLE/BAYRD, 1976). BATAILLE/SANY (1981) berichteten, daß nach einer 10jährigen Beobachtungsperiode 85% der "solitären" Plasmocytome erneut Krankheitsaktivitätszeichen zeigten. Oft waren es lokale Rezidive, in 58% handelte es sich um die disseminierte Form des multiplen Myeloms. Die meisten Rezidive, so auch in unserem Fall, treten nach drei bis fünf Jahren auf, manche noch nach 20 und mehr Jahren (WOODRUFF et al., 1979). Die Überlebenszeit nach Übergang in die disseminierte Form unterscheidet sich nicht mehr von der vergleichbarer Patienten mit multiplem Myelom (WOODRUFF et al., 1979, ALEXANIAN, 1980).

b) Extramedulläres Plasmocytom

Unter einem primären extramedullären Plasmocytom versteht man einen - meist solitären - Plasmocytomherd, der außerhalb des Knochenmarks seinen Ursprung hat. Ähnlich wie beim solitären medullären Plasmocytom dürfen sich mit Ausnahme von Veränderungen der Immunglobuline keine Anhaltspunkte für ein systemisches Geschehen ergeben. Histologisch bestehen keine Unterschiede zum Plasmocytom des Knochens (SNAPPER/KAHN, 1971).

Nach WILTSHAW (1976) sind extramedulläre Plasmocytome selten, sie sollen nur 4% aller Plasmocytome ausmachen (LUDWIG, 1982). Unter unseren 64 Fällen befand sich nur ein einziger mit einem extramedullären Plasmocytom der Schild-

drüse, welches zudem erst autoptisch diagnostiziert wurde (siehe Kapitel III.2.a). Nach Literaturangaben sind die meisten (knapp 80%) der extramedullären Plasmocytome im oberen Respirationstrakt anzutreffen, jedoch gibt es nach KYLE/BAYRD (1976) und LUDWIG (1982) kaum ein Organ, bei dem nicht schon einmal ein Befall beschrieben wurde.

Die Prognose primär extramedullärer Plasmocytome wird für günstig gehalten. Nach WILTSHAW (1971 und 1976) sind mehrfach Heilungen beschrieben worden. Jedoch entwickeln nach einer Reihe von Jahren 30 - 50% der Patienten ein disseminiertes multiples Myelom (SNAPPER/KAHN, 1971). Dabei werden häufig Organe und Skelettabschnitte befallen, in die üblicherweise keine Plasmocytommetastasierung erfolgt (WILTSHAW, 1976).

c) Plasmazelleukämie

Eine weitere Sonderform des multiplen Myeloms ist die Plasmazelleukämie. Darunter verstehen die meisten Autoren ein Krankheitsbild, bei dem primär eine Plasmazellvermehrung im peripheren Blut besteht. Obwohl man sich der Willkürlichkeit dieser Vorgehensweise bewußt ist, wird häufig auch ein bestimmter Prozentsatz an Plasmazellen gefordert: BICHEL et al. (1952), KYLE et al. (1974) und TOMA et al. (1980) setzen die Mindestgrenze bei 20% Plasmazellen im peripheren Blut und 2000 Plasmazellen/cmm Blut an, WOODRUFF et al. (1978) spricht ab $0,5 \times 10^9$ Plasmazellen/l von einer Plasmazelleukämie. KYLE et al. (1974) subsumiert auch Fälle mit multiplem Myelom, die im weiteren Velauf ihrer Erkrankung eine Plasmazellausschwemmung entwickeln, unter den Begriff Plasmazelleukämie.

Plasmazelleukämien sind selten, ihre Häufigkeit wird meist mit ca. 2% der Fälle mit multiplem Myelom angegeben (BICHEL et al., 1952, PRUZANSKI et al., 1969, KYLE et al., 1974 und

POLLIACK et al., 1981). WOODRUFF et al. (1978) spricht von einer Inzidenz von 5% Plasmazelleukämien an seiner Klinik, TOMA et al. (1980) sogar von 11%.

Mit zwei von 64 Fällen lag die Inzidenz der Plasmazelleukämien unter den Moabiter Myelomfällen bei 3%. Zum größten Teil zu bestätigen waren auch die für Plasmazelleukämien beschriebenen Charakteristika wie höhergradige Anämie, ausgedehnte Knochenmarkinfiltration, Infiltration anderer Organe und eine verstärkte Blutungsneigung bei Thrombocytopenie (MOSS/ACKERMANN, 1946, BICHEL et al., 1952, PRUZANSKI et al., 1969, KYLE et al., 1974, WOODRUFF et al., 1978). So betrug der Plasmazellanteil im Sternalmark bei beiden Patientinnen nahezu 100%, Anämie und Thrombozytopenie mit Blutungsneigung waren jedoch nur bei einer Patientin sehr ausgeprägt. Bei beiden war eine Beteiligung anderer Organe wie Leber, Milz und Dura nachweisbar.

Vom klinischen Verlauf her ähneln die Plasmazelleukämien oft eher dem Bild einer akuten Leukämie als dem des typischen multiplen Myeloms (FÜLLE/PRIBILLA, 1973, WOODRUFF et al., 1978), die Übergänge zum multiplen Myelom sind fließend (MOSS/ACKERMANN, 1948, BICHEL et al., 1952).

Nach KYLE et al. (1974) bestehen aufgrund des morphologischen Erscheinungsbildes der peripheren Plasmazellen oft differentialdiagnostische Schwierigkeiten, zwei Drittel werden zunächst für lymphoide Neoplasien gehalten. Wie unter III.10.a erwähnt, hatten wir in einem unserer Fälle mit Plasmazelleukämie ähnliche Schwierigkeiten.

BICHEL et al. (1952) und PRUZANSKI et al. (1969) beschrieben die stärkere Atypie von Plasmazellen bei Plasmazelleukämien. Auch unsere beiden Fälle wiesen eine starke Reifungsdissoziation zwischen Zellkern und Zytoplasma auf und wurden von uns als plasmoblastisch eingestuft.

Möglicherweise bedingt diese Unreife der Zellen den von allen Autoren beschriebenen ungünstigen Verlauf der Plasmazelleukämie, an dem sich auch durch die Einführung der Chemotherapie nichts geändert hat. In der Literatur werden für behandelte Patienten mediane Überlebenszeiten von 2 - 4,8 Monaten angegeben, von der Diagnosestellung an gerechnet (PRUZANSKI et al., 1969, WOODRUFF et al., 1978, TOMA et al., 1980). Nach WOODRUFF et al. (1978) ist die Prognose der Plasmazelleukämien schlechter als die anderer Plasmocytome in einem vergleichbaren Krankheitsstadium. Auch unsere beiden Fälle mit Plasmazelleukämie zeigten einen ungünstigen Verlauf. Eine Patientin verstarb fünf Wochen nach Auftreten der ersten Symptome. Die andere Patientin lebte nach der Diagnosestellung sechs Monate, ohne daß die Krankheit therapeutisch zu beeinflussen war.

d) Übergang eines Plasmocytoms in eine akute Leukämie

Von unseren 64 Plasmocytompatienten entwickelte einer terminal eine akute monocytäre Leukämie. Derartige Fälle wurden in der Literatur in den letzten Jahren häufiger beschrieben. BIERBACH et al., die neben eigenen Fallbeschreibungen eine Übersicht über die Literatur gaben, berichteten 1979 schon von 100 Fällen. Obwohl Inzidenzberechnungen schwierig sind, kamen einige Autoren auf unterschiedliche Art zu dem Ergebnis, daß das Risiko eines Myelompatienten, an einer akuten Leukämie zu erkranken, gegenüber Normalpersonen 100fach erhöht ist (KYLE et al., 1970, GONZALEZ et al., 1977, BIERBACH et al., 1979). Da nach KYLE et al. (1975) vor 1970 kaum Fälle mit multiplem Myelom und akuter Leukämie auftraten, wird vermutet, daß die Therapie mit alkylierenden Substanzen, insbesondere Melphalan, und/oder die Strahlentherapie als auslösende Faktoren anzusehen sind.

Wir konnten die Beobachtungen anderer Autoren (ROSNER/ GRÜNWALD, 1974 und BIERBACH et al., 1979) bestätigen, die darauf hinweisen, daß die akute Leukämie bei Myelompatienten erst spät eintritt. BIERBACH et al. (1979) ermittelte für 72 Patienten ein mittleres Intervall von 58 Monaten zwischen Diagnose des Plasmocytoms und akuter Leukämie. Die mediane Überlebenszeit der Myelompatienten, die eine akute Leukämie entwickeln, liegt denn auch mit fünf Jahren deutlich über der anderer Myelompatienten (BIERBACH et al., 1979). Die Überlebenszeit unseres Patienten betrug neun Jahre und fünf Monate. Er hatte in dieser Zeit rund 4g Melphalan erhalten und war zweimal in eine Remission gekommen. Ähnliche Angaben finden sich auch bei anderen Untersuchern. GONZALEZ et al. (1977) und BIERBACH et al. (1979) geben mediane Therapiezeiten von 38 bzw. 45 Monaten an. BIERBACH et al. (1979) berechnete für 31 mit Melphalan behandelte Patienten eine mittlere Gesamtdosis von 2,85g Melphalan. KYLE et al. (1975) erwähnt, daß alle Patienten vor der Entwicklung der akuten Leukämie eine Remission ihres multiplen Myeloms erreicht hatten.

Histologisch handelt es sich bei diesen akuten Leukämien meist um myeloblastäre oder myelomonocytäre Leukämien. Von den von BIERBACH et al. (1979) erwähnten 100 Fällen waren 44 myeloblastäre und 38 myelomonocytäre Leukämien. Dies deckt sich mit den Erfahrungen von KYLE et al. (1975) und GONZALEZ et al. (1977). Unsere Beobachtung eines raschen, therapeutisch nicht beeinflußbaren Verlaufs der akuten Leukämie wird von anderen Autoren geteilt (KYLE et al., 1975, GONZALEZ et al., 1977, BIERBACH et al., 1979). Während sich in unserem Fall autoptisch noch Hinweise für das Plasmocytom finden ließen (siehe Abb. 49 - 51), traf dies für andere Fälle nicht zu (KYLE et al., 1975).

13. Vergleich weiterer Obduktionsbefunde mit Literaturergebnissen

a) Nierenveränderungen

Bei einem großen Teil der Myelompatienten ist nach KIANG et al. (1974) eine sogenannte Myelomniere nachweisbar. Dies war in unserem Obduktionsgut in 37% der Fall. Ähnlich wie KAPADIA (1980) konnten wir allerdings keinen deutlichen Zusammenhang zwischen der Schwere der histologischen Veränderungen und dem Grad der Niereninsuffizienz feststellen. Eine Ausnahme bildeten die neun Patienten, die bereits bei Diagnosestellung eine erhebliche Einschränkung ihrer Nierenfunktion aufwiesen. Sie ließen alle ausgedehnte Nierenveränderungen erkennen.

AZAR/POTTER (1973) und KAPADIA (1980) beschreiben neben der Eiweißnephrose noch jeweils fünf Arten histologischer Nierenveränderungen beim Plasmocytom, wie: chronische und akute Pyelonephritis, Neophrocalcinose, Plasmazellinfiltrate und Amyloidablagerungen. Während KAPADIA (1980) die Häufigkeit der Eiweißnephrose mit 62% und die der Nephrocalcinose mit 42% angibt, sind von ihm andere Veränderungen wesentlich seltener beobachtet worden. Wir fanden auch nur in drei Fällen Plasmazellinfiltrate und in zwei Fällen Amyloidablagerungen in der Niere.

b) Amyloidose

Eine primäre Amyloidose ließ sich autoptisch nur bei zwei unserer Myelompatienten verifizieren, die zudem in einem Fall auf die Niere beschränkt war. In der Literatur schwanken die Zahlenangaben zur Häufigkeit der Amyloidose zwischen 4 und 11% (KIANG, 1974, KYLE, 1975, KAPADIA, 1980 und PICK et al., 1981). Die Symptome, die durch sie hervorgerufen werden können, sind zahlreich. Eine Herzinsuffizienz, die,

wie in unserem Fall, durch myocardiale Paramyloidablagerungen verursacht wird, ist nicht ungewöhnlich (SNAPPER/KAHN, 1971, KYLE, 1975, KAPADIA, 1980).

c) Zweitneoplasien

Während über die stark erhöhte Koinzidenz eines multiplen Myeloms mit einer akuten Leukämie Einigkeit besteht, sind die Meinungen bezüglich der Koinzidenz des Plasmocytoms mit anderen Zweitneoplasien geteilt. Für unsere Patienten ist die Häufigkeit von Zweitneoplasien mit 12,5% als relativ hoch anzusehen. KIANG et al. (1974) fand bei seinen Myelompatienten 7% Zweitcarcinome, WEITZEL (1958) spricht von 19,3% und schließt daraus auf ein erhöhtes Risiko von Myelompatienten, an einem Zweitcarcinom zu erkranken. Andere Autoren, die eine wesentlich größere Anzahl von Patienten untersucht hatten, bestritten dies (BERG, 1967, NEWALL et al., 1974, STEGMANN/ALEXANIAN, 1979). Ihre Zahlen lagen deutlich unter 5%.

d) Todesursachen

Bis zu einem gewissen Grad ist jede Todesursachenstatistik von der subjektiven Auffassung des Untersuchers abhängig, insbesondere beim Vorliegen mehrerer Grundleiden. Beim Vergleich der für Myelompatienten veröffentlichten Todesursachenstatistiken kommt dazu noch die Schwierigkeit, daß die Todesursachen z.T. klinisch (KIANG et al., 1974), z.T. autoptisch (KAPADIA, 1980) bestimmt wurden. BELPOMME et al. (1978) macht keine weiteren Angaben darüber, ob seine Todesursachenstatistik aufgrund von Obduktionen erstellt wurde. KYLEs (1975) Statistik umfaßt zwar die große Zahl von 535 Fällen, Obduktionen erfolgten jedoch nur in 54%. Seine Angaben stützten sich ferner auf die Arztbriefe der behandelnden Ärzte.

So verwundert es nicht, wenn KYLE (1975) für 44% der Patienten als Todesurssache lediglich "Plasmocytom" angeben kann, mit Abstand gefolgt von Infektionen und Niereninsuffizienz mit 20 und 14%. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen gaben KIANG et al. (1974) und KAPADIA (1980) Infektionen als Haupttodesursache bei Myelompatienten an, gefolgt von Urämie. Nur BELPOMME et al. (1978) gab am häufigsten Niereninsuffizienz und Hypercalcämie als Todesursache an.

Bei 12% unserer Patienten waren das Plasmocytom oder eine unmittelbare Folgeerkrankung nicht die Todesursache. Dies entspricht ungefähr den Angaben anderer Autoren, die zwischen 9 und 19% schwanken (ALEXANIAN et al., 1972, KIANG et al., 1974, KYLE, 1975, BELPOMME et al., 1978 und KAPADIA, 1980).

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden 64 unausgewählte Sektionsfälle mit Plasmocytom des Krankenhauses Moabit aus fünf aufeinanderfolgenden Jahren untersucht. Dabei lag der Schwerpunkt der Untersuchung in der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad der Myelomzellen und der Überlebenszeit der jeweiligen Patienten besteht.

Anhand der autoptisch gewonnenen histologischen Schnittpräparate und der Knochenmarkausstriche wurde eine Klassifikation der Plasmazellen in drei Gruppen vorgenommen. Als Grundlage diente das Schema von WUTKE et al. mit der Einteilung in plasmocytische, plasmocytisch-plasmoblastische und plasmoblastische Myelome. Diese Einteilung erwies sich als gut reproduzierbar. Im Hinblick auf die prognostische Aussagefähigkeit waren die Ergebnisse weniger zufriedenstellend. Zwar unterschieden sich die drei morphologischen Gruppen in der medianen Überlebenszeit voneinander, jedoch erwies sich dieser Unterschied statistisch gesehen als nicht signifikant. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Autoren, die allerdings eine größere Anzahl von Fällen untersucht hatten. Möglicherweise ist die Unterteilung in zwei Gruppen unterschiedlicher Differenzierung aussagekräftiger.

Anhand der Sektionsberichte konnte das pathologisch-anatomische Stadium der Erkrankung festgestellt werden. Dies wurde in Beziehung gesetzt zum morphologischen Reifegrad der Plasmazellen. Es zeigte sich, daß plasmocytische Myelome mehrheitlich auf den Knochen beschränkt waren, während die Mehrzahl der plasmoblastischen Myelome darüber hinaus einen Befall extraossärer Organe erkennen ließ.

Es wurde ferner untersucht, ob die Art des Paraproteins von prognostischer Bedeutung ist. Ungewöhnlich war das im Gegensatz zu den IgA- und Bence-Jones-Myelomen schlechte Abschneiden der IgG-Myelome, das im Widerspruch zu den Ergeb-

nissen anderer Untersucher stand und nur durch den größeren Anteil an "Non-Responders" und unbehandelten Patienten in dieser Gruppe erklärt werden konnte. In Übereinstimmung mit den Resultaten anderer Studien erwies sich der etwas günstigere Verlauf der Kappa- gegenüber den Lambda-Myelomen als statistisch nicht signifikant.

Für den größten Teil der Patienten war aufgrund der Krankheitsunterlagen eine Einteilung in die drei klinischen Stadien nach DURIE und SALMON möglich. Diese Einteilung war der morphologischen Stadieneinteilung insofern überlegen, als der Unterschied in der Überlebenszeit der drei klinischen Gruppen auch statistisch signifikant war. Die klinische Stadieneinteilung nach DURIE und SALMON läßt jedoch eine Reihe wichtiger Prognosefaktoren unberücksichtigt, wie den Allgemeinzustand des Patienten, den Prozentsatz an Plasmazellen im Knochenmark, den Labeling-Index und den morphologischen Reifegrad der Myelomzellen.

Weder die klinische noch die morphologische Klassifikation ermöglichten die Vorhersage der Therapieantwort, die als sehr wichtiger Prognosefaktor angesehen wird. Das ließ sich auch in dieser Untersuchung zeigen. Die mediane Überlebenszeit der Patienten, die gut auf die Chemotherapie ansprachen, war deutlich besser als die der "Non-Responders".

Aufgrund der eigenen Erfahrungen in der Chemotherapie von Myelompatienten und unter Berücksichtigung der Ergebnisse verschiedener Therapiestudien scheint die zukünftige Verbesserung in der Lebenserwartung und -qualität der Myelompatienten nur durch ein differenziertes therapeutisches Vorgehen möglich, solange keine weiteren Zytostatika mit hoher Spezifität gegenüber Myelomzellen zur Verfügung stehen.

Besondere Verlaufsformen des Plasmocytoms, die sich durch eine günstige Prognose auszeichnen wie das solitäre medulläre und das extramedulläre Plasmocytom wurden kurz darge-

stellt ebenso wie zwei Fälle von Plasmazelleukämie mit ungünstigem Verlauf. Auch der einzige Fall, bei dem nach langem Krankheitsverlauf ein Übergang in eine akute Leukämie zu beobachten war, wurde ausführlich beschrieben, wobei auf eine Reihe ähnlicher Fälle in der Literatur hingewiesen wurde.

Beim Vergleich eigener Autopsiedaten mit den Ergebnissen anderer Untersucher zeigten sich keine größeren Abweichungen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. AKUTE LEUKEMIA GROUP B: Correlation of abnormal immunoglobulin with clinical features of myeloma. Arch.Intern. Med. 135 (1975), 46-52

2. ALBERTS, D.S., SALMON, S.E.: Adriamycin (NRC-123127) in the treatment of alkylator-resistant multiple myeloma: a pilot study. Cancer Chemother. Rep. 59 (1975), 345-350

3. ALEXANIAN, R.: Localized and indolent myeloma. Blood 56 (1980), 521-525

4. ALEXANIAN, R.: Treatment of multiple myeloma. Acta haemat. 63 (1980), 237-240

5. ALEXANIAN, R., BALCERZAK, S., BONNET, J.D., GEHAN, E.A., HAUT, A., HEWLETT, J.S:, MONTO, R.W.: Prognostic factors in multiple myeloma. Cancer 36 (1975), 1192-1201

6. ALEXANIAN, R., BONNET, J., GEHAN, E.A., HAUT, A., HEWLETT, J., MONTAGUE, L., MONTO, R., WILSON, H.: Combination chemotherapy for multiple myeloma. Cancer 30 (1972), 382-389

7. ALEXANIAN, R., HAUT, A., KHAN, A.U., MONTAGUE, L., McKELVEY, E.M., MIGLIORE, P.J., STUCKEY, W.J., WILSON, H.E.: Treatment for multiple myeloma. J.Amer.Med.Ass. 208 (1969), 1680-1685

8. ASTALDI, G., MAURI, C., WUHRMANN, F., WUNDERLY, CH.: Untersuchungen über Korrelationen zwischen Proliferationstätigkeit, cytologischem Bild, Para-Dysproteinämie und klinischem Verlauf des Plasmocytoms. Klin.Wschr. 32 (1954), 139-140

9. AZAR, H.A., POTTER, M.: Multiple myeloma and related disorders. Harper & Row, New York, San Francisco, London 1973

10. BARTL, R., FRISCH, B., BURKHARDT, R.: Bone marrow biopsies revisited. Karger, Basel (1982), 42-51

11. BARTL, R., FRISCH, B., BURKHARDT, R., FATEH-MOGHADAM, A., MAHL, G., GIERSTER, P., SUND, M., KETTNER, G.: Bone marrow histology in myeloma: its importance in diagnosis, prognosis, classification and staging. Br.J. Haematol., 51 (1982), 361-375

12. BATAILLE, R., SANY, J.: Solitary myeloma: clinical and prognostic features of a review of 114 cases, Cancer 48 (1981), 845-851

13. BAYRD, E.D.: The bone marrow on sternal aspiration in multiple myeloma. Blood 3 (1948), 987-1014

14. BEER, F., MARTIN, J., STEFFEN, C.: Morphologische und klinisch-chemische Prognosestellung bei Plasmocytomen. Klin.Med. 9 (1954), Wien, 207-215

15. BELPOMME, D., SIMON, F., POUILLART, P., AMOR, B., FEUILHADE DE CHAUVIN, F., BELPOMME, A., DELRIEU, A., DEPIERRE, R., LE MEVEL, B., SERROU, B., FRIES, D., DELBARRE, F., MATHÉ, G.: Prognostic factors and treatment of multiple myeloma: Interest of a cyclic sequential chemohormonotherapy combining cyclophosphamide, melphalan, and prednisone. In: Recent Results in Cancer Research. Lymphoid Neoplasias II. Clinical and Therapeutic Aspects. Hrsg.: MATHÉ, G., SELIGMAN, M., TUBIANA, M., Springer-Verlag, Berlin (1978), 28-40

16. BERG, J.W.: The incidence of multiple primary cancers. I. Development of further cancers in patients with lymphomas, leukemias, and myeloma. J.Natl.Cancer Inst. 38 (1967), 741-752

17. BERGSAGEL, D.E.: Plasma cell myeloma. An interpretive review. Cancer 30 (1972), 1588-1594

18. BERGSAGEL, D.E., MIGLIORE, P.J., GRIFFITH, K.M.: Myeloma proteins and the clinical response to melphalan therapy. Science 148 (1965), 376-377

19. BERGSAGEL, D.E., PRUZANSKI, W.: Treatment of plasma cell myeloma with cytotoxic agents. Arch. Intern. Med. 135 (1975), 172-176

20. BICHEL, J., EFFERSØE, P., GORMSEN, H., HARBOE, N.: Leukemic myelomatosis (plasma cell leukemia). Acta radiol. 37 (1952), 196-206

21. BIERBACH, H., ZEILE, G., WELLEK, S., FISCHER, J.: Akute Leukämie bei multiplem Myelom. Klin.Wschr. 57 (1979), 769-777

22. BRECHER, G., TANAKA, Y., MALMGREN, R.A., FAHEY, J.L.: Morphology and protein synthesis in multiple myeloma and macroglobulinemia. Ann.N.Y.Acad.Sci. 113 (1964), 642-653

23. BRESLOW, N.: A generalized Kruskal-Wallis-Test for comparing R samples subject to unequal patterns of censorship. Biometrika 57 (1970), 579-594

24. BRÜCHER, H., MEISER, J.: Ein Fall von Riesenzellenplasmocytom. Schweiz.med.Wschr. 95 (1965), 1426-1429

25. CARBONE, P.P., KELLERHOUSE, L.E., GEHAN, E.A.: Plasmacytic myeloma. A study of the relationship of survival to various clinical manifestations and anomalous protein type in 112 patients. Am.J.Med. 42 (1967), 937-948

26. CASE, D.C., LEE, B.J., CLARKSON, B.D.: Improved survival times in multiple myeloma treated with melphalan, prednisone, cyclophosphamide, vincristine and BCNU: M-2 protocol. Am.J.Med. 63 (1977), 897-903

27. CHEN, C.Y., CHUANG, C.Y., LIN, H.T., CHIANG, F.T.: Immunological diagnosis of IgD paraprotein. J.Immunol. Meth. 13 (1976), 207-213

28. CHRONIC LEUKEMIA-MYELOMA TASK FORCE, National Cancer Institute: Proposed Guidelines for protocol studies. II. Plasma cell myeloma. Cancer Chemother. Rep. I (1968), 17-39

29. CHURG, J., GORDON, A.J.: Multiple myeloma. Lesions of the extra-osseous hematopoietic system. Am.J.Clin. Path. 20 (1950), 934-945

30. COHEN, H.J., SILBERMAN, H.R., LARSEN, W.E., JOHNSON, L., BARTOLUCCI, A.A., DURANT, J.R.: Combination chemotherapy with intermittent 1-3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosurea (BCNU), cyclophosphamide, and prednisone for multiple myeloma. Blood 54 (1979), 824-836

31. CONKLIN, R., ALEXANIAN, R.: Clinical classification of plasma cell myeloma. Arch.Intern.Med. 135 (1975) 139-143

32. CORNELL, C.J., McINTYRE, O.R., KOCHWA, S., WEKSLER, B. B., PAJAK, T.F.: Response to therapy in IgG-myeloma patients excreting Lambda or Kappa light chains: CALGB experience. Blood 54 (1979), 23-29

33. COSTA, G., ENGLE, R.L., TALIENTE, P.: Criteria for defining risk groups and response to chemotherapy in multiple myeloma. Proc.Am.Ass. Cancer Res. 10 (1969), 15

34. CRAFT, I.L.: The late appearance of extramedullary lesions in myelomatosis. Br.J.Cancer 21 (1967), 501-503

35. CURTIS, .K., PROPP, R., COWDEN, R.R., TARTAGLIA, A.P.: Ultrastructure of a human malignant IgA-producing plasmacytoma. Exp.Mol.Path. 22 (1975), 386-399

36. CUTLER, S.J., MYERS, M.H., GREEN, S.B.: Trends in survival rates of patients with cancer. N.Engl.J. Med. 293 (1975), 122-124

37. DURIE, B.G.M., COLE, P.W., CHEN, H.-G., HIMMELSTEIN, K.J., SALMON, S.E.: Synthesis and metabolism of Bence Jones protein and calculation of tumor burden in patients with Bence Jones myeloma. Br.J.Heamatol. 47 (1981), 7-19

38. DURIE, B.G.M., SALMON, S.E.: A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer 36 (1975), 842-854

39. DURIE, B.G.M., SALMON, S.E., MOON, T.E.: Pretreatment tumor mass, cell kinetics, and prognosis in multiple myeloma. Blood 55 (1980), 364-371

40. DÖRKEN, H., VOLLMER, I.: Die Epidemologie des multiplen Myeloms. Arch.Geschwulstforsch. 31 (1968), 18-38

41. ERF, L.A., HERBUT, P.A.: Comparative cytology of Wright's stained smears and histologic sections in multiple myeloma. Am.J.Clin.Path. 16 (1946), 1-12

42. EDWARDS, G.A., ZAWADZKI, A.: Extraosseous lesions in plasma cell myeloma. A report of six cases. Am.J.Med. 43 (1967), 194-205

43. FISHER, E.R., ZAWADZKI, Z.A.: Ultrastructural features of plasma cells in patients with paraproteinemias. Am.J. Clin.Path. 54 (1970), 779-789

44. FISHKIN, B.G., GLASSY, F.J., HATTERSLEY, P.G., HIROSE, F.M., SPIEGELBERG, H.L.: IgD Multiple myeloma. A report of five cases. Am.J.Clin.Path. 53 (1970), 209-214

45. FÜLLE, H.H., PRIBILLA, W.: Diagnose und Therapie der Plasmazellenleukämie. Dtsch.med.Wschr. 98 (1973), 874-881

46. GEHAN, E.A.: A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly censored samples. Biometrika 52 (1965), 203-224

47. GONZALEZ, F., TRUJILLO, J.M., ALEXANIAN, R.: Acute leukemia in multiple myeloma. Ann.Intern.Med. 86 (1977), 440-443

48. GRAHAM, R.C., BERNIER, G.M.: The bone marrow in multiple myeloma: correlation of plasma cell ultrastructure and clinical state. Medicine 54 (1975), 225-243

49. GREIPP, P.R., KYLE, R.A.: Clinical, morphological and cell kinetic differences among multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, and smoldering multiple myeloma. Blood 62 (1983), 166-171

50. HARLEY, J.B., PAJAK, T.F., McINTYRE, O.R., KOCHWA, S., COOPER, M.R., COLEMAN, M., CUTTNER, J.: Improved survival of increased-risk myeloma patients on combined triple-alkylating-agent therapy: A study of the CALGB. Blood 54 (1979), 13-22

51. HAYES, D.W., BENNETT, W.A., HECK, F.J.: Extramedullary lesions in multiple myeloma. Review of literature and pathologic studies. Arch.Path. 53 (1952), 262-272

52. HERBUT, P.A., ERF, L.A.: Lipoblastic and megacariocytoid multiple myeloma. Am.J.Clin.Path. 16 (1946), 13-21

53. HOBBS, J.R.: Immunochemical classes of myelomatosis. Including data from a therapeutic trial conducted by a Medical Research Council Working Party. Br.J. Haemat. 16 (1969), 599-606

54. ISOBE, T., IKEDA, Y., OHTA, H.: Comparison of sizes and shapes of tumor cells in plasma cell leukemia and plasma cell myeloma. Blood 53 (1979), 1028-1030

55. ISOBE, T., OSSERMAN, E.F.: Pathologic conditions associated with plasma cell dyscrasias: a study of 806 cases. Ann.N.Y.Acad.Sci. 190 (1971), 507-517

56. JAFFÉ, H.L.: Myelomatosis (multiple myeloma). In: Tumors and tumorous conditions of the bones and joints. Lea and Febiger, Philadelphia (1958), 369f.

57. JANCELEWICZ, Z., TAKATSUKI, K., SUGAI, S., PRUZANSKI, W.: IgD Multiple Myeloma, Review of 133 cases, Arch. Intern.Med. 135 (1975), 87-92

58. JOHANSSON, B.: Prognostic factors in myelomatosis. Brit.Med.J. 2 (1971), 327-328

59. KAPADIA, S.: Multiple Myeloma: A clinicopathologic study of 62 consecutively autopsied cases. Medicine 59 (1980), 380-392

60. KIANG, D.T., SUNDBERG, D., FORTUNY, I.E., BRUNNING, R.D., THEOLOGIDES, A., GOLDMAN, A., KENNEDY, B.J.: Multiple myeloma. Clinical evolution. Minn.Med. 57 (1974), 542-548

61. KYLE, R.A.: Multiple myeloma. Review of 869 cases. Mayo Clin.Proc. 50 (1975), 29-40

62. KYLE, R.A., BAYRD, E.D.: The monoclonal gammopathies. Multiple myeloma and related plasma cell disorders. Ch.C.Thomas, Springfield, Illinois (1976)

63. KYLE, R.A., ELVEBACK, L.R.: Management and prognosis of multiple myeloma, Mayo Clin.Proc. 51 (1976), 751-759

64. KYLE, R.A., GREIPP, P.R.: Smoldering multiple myeloma. N.Engl.J.Med. 302 (1980), 1347-1349

65. KYLE, R.A., MALDONADO, J.E., BAYRD, E.D.: Plasma cell leukemia. Report on 17 cases. Arch.Intern.Med. 133 (1974), 813-817

66. KYLE, R.A., NOBREGA, F.T., KURLAND, L.T.: Multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota, 1945-1964. Blood 33 (1969), 739-745

67. KYLE, R.A., PIERRE, R.V., BAYRD, E.D.: Multiple myeloma and acute leukemia associated with alkylating agents. Arch.Intern.Med. 135 (1975), 185-192

68. KYLE, R.A., PIERRE, R.V., BAYRD, E.D.: Multiple myeloma and acute myelomonocytic leukemia. N.Engl.J.Med. 283 (1970), 1121-1125

69. LEE, B.J., KORNGOLD, L., WEINER, M.J.: Melphalan and antigenic type of Bence Jones Proteins in myeloma. Science 149 (1965), 564-565

70. LENNERT, K., MOHRI, N., STEIN, H., KAYSERLING, E., MÜLLER-HERMELINK, H.K.: Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978

71. LEWIS, E.B.: Leukemia, multiple myeloma, and aplastic anemia in American radiologists. Science 142 (1963), 1492-1494

72. LUDWIG, H.: Multiples Myelom. Diagnose, Klinik und Therapie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1982)

73. LUDWIG, H., FRITZ, E., FRIEDL, H.P.: Epidemiologic and age-dependent data on multiple myeloma in Austria. J.Natl.Cancer Inst. 68 (1982), 729-733

74. MALDONADO, J.E., BROWN, A.L., BAYRD, E.D., PEASE, G.L.: Ultrastructure of the myeloma cell. Cancer 19 (1966), 1613-1625

75. MALDONADO, J.E., KYLE, R.A., BROWN, A.L., BAYRD, E.D.: "Intermediate" cell types and mixed cell proliferation in multiple myeloma: electron microscopic observations. Blood 27 (1966), 212-226

76. MATZNER, Y., BENBASSAT, J., POLLIACK, A.: Prognostic factors in multiple myeloma. A retrospective study using statistical methods and a computer program. Acta haematol. 60 (1978), 257-268

77. MEDICAL RESEARCH COUNCIL'S WORKING PARTY FOR THERAPEUTIC TRIALS IN LEUKEMIA: Report on the first myelomatosis trial. Part. I. Analysis of presenting features of prognostic importance, Br.J.Haematol. 24 (1973), 123-139

78. MEDICAL RESEARCH COUNCIL'S WORKING PARTY ON LEUKEMIA IN ADULTS: Prognostic features in the third MRC myelomatosis trial. Br.J.Cancer 42 (1980), 831-840

79. MEDICAL RESEARCH COUNCIL'S WORKING PARTY ON LEUKEMIA IN ADULTS: Report on the second myelomatosis trial after five years of follow-up. Br.J.Cancer 42 (1980), 813-822

80. MEDICAL RESEARCH COUNCIL'S WORKING PARTY ON LEUKEMIA IN ADULTS: Treatment comparisons in the third MRC Myelomatosis trial. Br.J.Cancer 42 (1980), 823-830

81. MERLINI, G., WALDENSTRÖM, J.G., JAYAKAR, S.D.: A new improved clinical staging system for multiple myeloma based on analysis of 123 treated patients. Blood 55 (1980), 1011-1019

82. MEYER, J.E., SCHULZ, M.D.: "Solitary" myeloma of bone. A review of 12 cases. Cancer 34 (1974), 438-440

83. MOSS, W.T., ACKERMAN, L.V.: Plasma cell leukemia. Blood 1 (1946), 396-405

84. NEWELL, R., KREMENTZ, E.T., ROBERTS, J.D., KINNEAR, B.K.: Multiple primary neoplasms in blacks compared to whites. I. Further cancers in patients with Hodgkin's disease, leukemia, and myeloma. J.Natl.Cancer Inst. 52 (1974), 635-638

85. NISHIYAMA, H., ANDERSON, R.E., ISHIMARU, T., ISHIDA, K., Ii, Y., OKABE, N.: The incidence of malignant lymphoma and multiple myeloma in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors, 1945-1965. Cancer 32 (1973), 1301-1309

86. NØRGAARD, O.: Three cases of multiple myeloma in which the preclinical asymptomatic phases persisted throughout 15 to 24 years. Br.J.Cancer 25 (1971), 417-422

87. ÖSBY, E., CARLMARK, B., REIZENSTEIN, P.: Staging of myeloma. A preliminary study of staging factors and treatment in different stages. Recent Results in Cancer Research. Lymphoid neoplasias II. Clinical and therapeutic aspects. Hrsg.: Mathé, G., Seligman, M., Tubiana, M. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1978), 21-27

88. OSSERMAN, E.F.: Melphalan and antigenic type of Bence Jones Proteins in myeloma. Science 149 (1965), 564

89. PANDUREVIC, S.: Vergleich von prognostischen Faktoren und Stadieneinteilungssystemen an 94 Patienten mit multiplem Myelom. Inaugural-Dissertation, Gießen, 1984

90. PASMANTIER, M.W., AZAR, H.A.: Extraskeletal spread in multiple plasma cell myeloma. A review of 57 autopsied cases. Cancer 23 (1969), 167-174

91. PICK, A.I., FRÖHLICHMANN, R., LAVIE, G., DUCZYMINER, M., SKVARIL, F.: Clinical and immunochemical studies of 20 patients with amyloidosis and plasma cell dyscrasia. Acta haemat. 66 (1981), 154-167

92. POHL, W.: Plasmocytom infolge Röntgenschadens. Med.Klin. 41 (1960), 1839-1842

93. POLLIACK, A., LEISEROWITZ, R., KORKESH, A., MATZNER, Y., PROKOCIMER, M., GAMLIEL, H.: Plasma cell leukemia and myeloma. A scanning electron-microscopic study of cell surface features in six cases. Am.J.Clin.Path. 75 (1981), 834-838

94. PRUZANSKI, W., GIDON, M.S., ROY, A.: Suppression of polyclonal immunoglobulins in multiple myeloma: Relationship to the staging and other manifestations at diagnosis. Clin.Immunol.Immunopath. 17 (1980), 280-286

95. PRUZANSKI, W., PLATTS, M.E., OGRYZLO, M.A.: Leukemic form of immunocytic dyscrasia (plasma cell leukemia). A study of ten cases and a review of the literature. Am.J.Med. 47 (1969), 60-74

96. PÜSCHEL, W., KUNATH, K.: Sektionsstatistische Analyse der Plasmocytome. Zbl.allg.Pathol.u.pathol.Anat. 121 (1977), 381-388

97. REED, M., McKENNA, R.W., BRIDGES, R., PARKIN, J., FRIZZERA, G., BRUNNING, R.D.: Morphologic manifestations of monoclonal gammopathies. Am.J.Clin.Path. 76 (1981), 8-23

98. ROSNER, F., GRÜNWALD, H. for Acute Leukemia Group B: Multiple myeloma terminating in acute leukemia. Report of 12 cases and review of the literature. Am.J.Med. 57 (1974), 927-937

99. SALMON, S.E., DURIE, B.G.M.: Clinical staging and new therapeutic approaches in multiple myeloma. In: Recent Results in Cancer Research, Lymphoid Neoplasias II. Clinical and therapeutic aspects. Hrsg.: Mathé, G., Seligman, M., Tubiana, M. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1978

100. SHUSTIK, C., BERGSAGEL, D.E., PRUZANSKI, W.: Kappa and gamma light chain disease: Survival rates and clinical manifestations. Blood 48 (1976), 41-50

101. SMETANA, K., GYORKEY, F., GYORKEY, P., BUSCH, H.: Ultrastructural studies on human myeloma plasmacytes Canc.Res. 33 (1973), 2300-2309

102. SNAPPER, I., KAHN, A.I.: Multiple myeloma. Semin. Hematol. I (1964), 87-143

103. SNAPPER, I., KAHN, A.I.: Myelomatosis. Fundamentals and clinical features. Karger Verlag. Basel (1971)

104. SOUTHEASTERN CANCER STUDY GROUP: Treatment of myeloma. Comparison of melphalan, chlorambucil, and azathioprine. Arch.Intern.Med. 135 (1975), 157-162

105. STEGMAN, R., ALEXANIAN, R.: Solid tumors in multiple myeloma. Ann.Intern.Med. 90 (1979), 780-782

106. TOMA, V.A., RETIEF, F.P., POTGIETER, G.M., ANDERSON, J.D.: Plasma cell leukemia. Acta haemat. 63 (1980), 136-145

107. TWOMEY, J.J.: Infections complicating multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. Arch.Intern.Med. 132 (1973), 562-565

108. UNDRITZ, E.: Hämatologische Tafeln, 2. Aufl. Sandoz AG Basel, 1972

109. VERCELLI, D., COZZOLINO, F., DI GUGLIELMO, R.: A comparison of two staging systems for myeloma. Nouv. Rev.Fr.Hematol. 23 (1981), 107-110

110. VERCELLI, D., DI GUGLIELMO, R., GUIDI, G., SCOLARI, L., BURICCHI, L., COZZOLINO, F.: Bone marrow percentage of plasma cells in the staging of monoclonal gammopathies. Nouv.Rev.Fr.Hematol. 22 (1980), 139-145

111. WALDENSTRÖM, J.: Diagnosis and treatment of multiple myeloma. Grune & Stratton, New York (1970), 1-28

112. WALDENSTRÖM, J., PARASKEVAS, F., HEREMANS, J.: The incidence and cytology of different myeloma types. Lancet I (1961), 1147

113. WEITZEL, R.A.: Carcinoma coexistent with malignant disorders of plasma cells. An autopsy survey. Cancer II (1958), 546-549

114. WESTERHAUSEN, M.: Die malignen Erkrankungen der Immunzellen der späten Differenzierungsstufe: Plasmocytom, M. Waldenström u.a. In: Das Knochenmark. Hrsg.: Queisser, W. Thieme Verlag, Stuttgart (1978), 686-704

115. WILTSHAW, E.: Extramedullary plasmacytoma. Br.Med. J. 2 (1971), 327

116. WILTSHAW, E.: The natural history of extramedullary plasmacytoma and its relation to solitary myeloma of bone and myelomatosis. Medicine 55 (1976), 217-238

117. WOODRUFF, R.K., MALPAS, J.S., PAXTON, A.M., LISTER, T.A.: Plasma cell leukemia: A report on 15 patients Blood 52 (1978), 839-844

118. WOODRUFF, R.K., MALPAS, J.S., WHITE, F.E.: Solitary plasmacytoma II: Solitary plasmacytoma of bone. Cancer 43 (1979), 2344-2347

119. WOODRUFF, R.K., WADSWORTH, J., MALPAS, J.S., TOBIAS, J.S.: Clinical staging in multiple myeloma. Br.J. Haematol. 42 (1979), 199-205

120. WOODRUFF, R.K., WHITTLE, J.M., MALPAS, J.S.: Solitary plasmacytoma I: Extramedullary soft tissue plasmacytoma. Cancer 43 (1979), 2340-2343

121. WUTKE, K., RÜDIGER, K.-D., KELÉNYI, G.: Prognoserelevante klinische und morphologische Klassifikation des multiplen Myeloms. Arch.Geschwulstforsch. 49 (1979), 671-684

122. WUTKE, K., RÜDIGER, K.-D., KELÉNYI, G., ISTVÁN, L., HEROLD, M., ANGER, G.: Das multiple Myelom - erste Erfahrungen mit einer kooperativen Studie. Dt. Gesundh.-Wesen 35 (1980), 268-273

123. WUTKE, K., VÁRBÎRÓ, M., RÜDIGER, K.-D., KELÉNYI, G.: Cytological and histological classification of multiple myeloma. Haematologia 14 (1981), 315-329

124. WUTKE, K., VÁRBÎRÓ, M., RÜDIGER, K.-D., KELÉNYI, G.: Zytologische und histologische Klassifikation des multiplen Myeloms. Dt. Gesundh.-Wesen 38 (1983), 1710-1715

LEBENSLAUF

Am 2.12.1951 wurde ich in Berlin als Tochter von Emil Walter und seiner Ehefrau Stefanie (geb. Hübl) geboren. Ich besuchte dort vom April 1958 bis 1962 die Grundschule, später die Salvatorschule, ein neusprachliches Gymnasium. Dort legte ich im Januar 1970 mein Abitur ab. Zum Sommersemester 1970 immatrikulierte ich mich als Studentin der Humanmedizin an der FU Berlin, wo ich im August 1976 mein Staatsexamen ablegte. Nach der Medizinalassistentenzeit erhielt ich am 31.12.1977 die Approbation als Ärztin. Vom Januar 1978 bis zum 31.12.1983 arbeitete ich als Assistenzärztin am Krankenhaus Moabit an der hämatologisch-onkologischen Abteilung unter Prof. Pribilla, später unter seinem Nachfolger, Prof. Hellriegel. Dort erwarb ich im August 1983 die Anerkennung als Ärztin für Innere Medizin. Seit Januar 1984 widmete ich mich überwiegend meiner Dissertation. Daneben war ich im Zentrum Moabit des Kuratoriums für Heimdialyse tätig.

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die durch ihr Interesse und mancherlei Anregung zum Gelingen dieser Arbeit beitrugen. Besonders gefreut habe ich mich über die Bereitwilligkeit vieler Mitarbeiter des Krankenhauses Moabit und der Geschwulstberatungsstelle Tiergarten, die mir beim Zusammentragen der Materialien und Anfertigen der Fotos halfen.

Mein ganz besonderer Dank aber gilt meinen akademischen Lehrern, Herrn Dr. Wegener und Herrn Priv. Doz. Fülle, die mir mit ihrem fachlichen Können und ihrem Wohlwollen zur Seite standen und wesentlichen Anteil am Zustandekommen dieser Arbeit haben. Insbesondere Herr Dr. Wegener opferte viele Stunden für die Durchsicht sämtlicher Knochenmarkschnitte.
Auch Herrn Prof. Dr. F. Stein gebührt mein Dank für die Leitung dieser Arbeit.

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen